

02



Organización y
Digitalización CSA Ltda

QF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-99623

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE AMINA

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

1/2

BOGOTÁ 19 de Septiembre de 2008

6B



No. 08-099623- -00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:49:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fojos: 279PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000148

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER LIMITEDDirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9NJ Gran BretañaNacionalidad o Domicilio: BritánicaLugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: 1) Kim JAMES; 2) Lyn Howard JONES; 3) David Anthony PRICEDirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ Gran BretañaNacionalidad o Domicilio: Británicos

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/000619Fecha Marzo 7, 2007Publicación Internacional No. WO 2007/107828Fecha Septiembre 27, 2007

6

Título (54) DERIVADOS DE AMINAClasificación Internacional (51) C07C 311/08, C07C 233/43, C07D 215/26, C07D
215/60, A61K 31/18, A61P 29/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

USUS

(32) Fecha

Marzo 20, 2006June 2, 2006

(31) Número de Solicitud

60/784,51960/803,745

9

Comprobante de pago No. 08-73,283Fecha Septiembre 15 de 2008



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-121.356



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



Declaraciones.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



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



Otros. Búsqueda Internacional

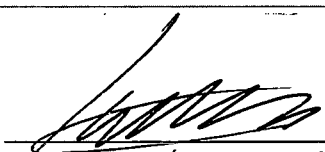


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

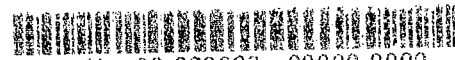
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-7

OFICIAL DE CAJA : 08 - 73,283
FECHA : SEPTIEMBRE 15 DE 2008

RECEIBO DE PAGO DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-099623- -00000-0000

Fecha: 2008-09-15 15:43:15 Dep: 2008-09-15 15:43:15
Tipo: PATENTISTICO ESCRITO DE ASIGNACION
Act: 401 PRESENTACION Folio: 279

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4807095	12/09/2008	3,584,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
----------	----------------

1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SOM: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

El presente documento público

2 Ha sido firmado por: KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de: NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth. (sello seco)

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).

Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarter"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail:
treseer1@yahoo.com. 7386

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

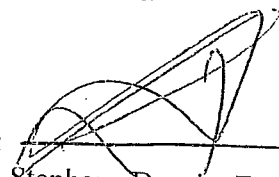
The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, 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.

Signature/Firma:



Department

Date/Fecha: 8th May 2006

City/Country/Ciudad,País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,

PFIZER LIMITED

domiciliado en

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, 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.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparrón
José Luis Londoño
Felipe Méndez
Simón Salazar

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melchior

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

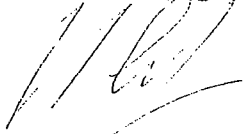
3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

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

de

4. Que

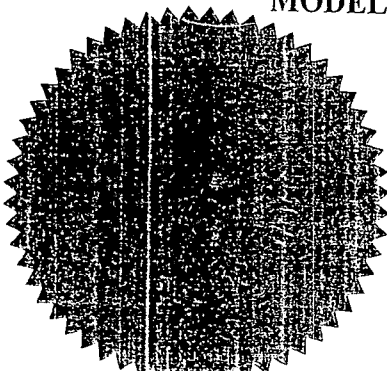
con sede principal ubicada en

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
suscibir 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):

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



7

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **12 May 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 **H014598**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Kemsley**



S. Kemsley

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.

Sébase que Yo, **STEPHEN DAVID FINN**, de 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire, Reino Unido, un Notario Publico debidamente autorizado

Certifico que servicios consulares Blair Limitada en nombre de su cliente
PFIZER LIMITED

Ha presentado este día ante mí el documento anexo que se describe como

CESION, firmado por Kim James, Lyn Howard Jones y David Anthony Price

y que los mencionados Servicios Consulares de Blair Limitada, han representado ante mi como presentación de dicho cliente ha representado a ellos con base en un documento original adjunto con firmas debidamente autenticas.

Firmado y sellado el, 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire, Reino Unido, el 22 de Agosto de 2008.

[Firmado y sellado]

Stephen Finn

Notario Público

Maurice Urrutia
MAURICE URRUTIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MIN. JUSTICIA 1799 - 1965

Apostille

(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
2. Este documento público ha sido firmado por: Stephen David Finn
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2008
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. **No. H895945**
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma: I. GALEANDERS
[Firmado]

Maurice Urrutia
MAURICE URRUTIA V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1966

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 AGO 26 A 11:20
DIRECCIÓN GENERAL DE
REGISTRO D.C.

820728
Manile Urrutia
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
HOSSE ASHRAF
FIRMAS ASESORAS
FIRMAS ASESORAS
FIRMAS ASESORAS
FIRMAS ASESORAS

CESIÓN

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

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

(Fdo) Kim James

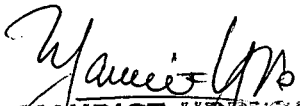
Sandwinch, Kent, England – 4 agosto 2008 - KIM JAMES

(Fdo) Lyn Howard Jones

Sandwinch, Kent, England – 4 agosto 2008 - LYN HOWARD JONES

(Fdo) David Anthony PRICE

Sandwinch, Kent, England – 12 agosto 2008 - DAVID ANTHONY PRICE


MAURICE URIBE V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1966

08/148



BE IT KNOWN that I, STEPHEN DAVID FINN of 31 Amersham Hill Drive,
High Wycombe, Buckinghamshire, United Kingdom, a duly authorised Notary
Public

CERTIFY ONLY that Blair Consular Services Limited on behalf of their client

PFIZER LIMITED

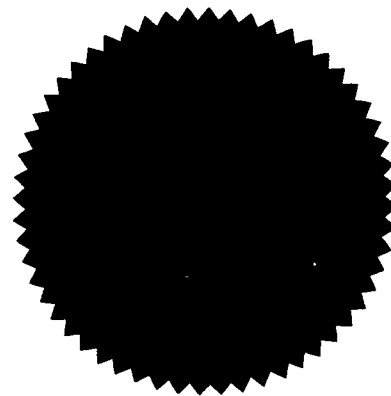
have this day presented to me the hereto annexed document describing itself as an

**ASSIGNMENT signed by Kim James, Lyn Howard Jones and David Anthony
Price**

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such
presentation that their said client has represented to them that the said annexed
document is an authentic original document.

SIGNED AND SEALED at 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire, United Kingdom on 22nd August 2008.

Stephen Finn
Notary Public



3567/14

36767/14

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
5. at London/à Londres
6. the/le **26 August 2008**
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.

Certified/Attesté

H895945

8. Number/sous No

9. Stamp:
timbre:



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

I. GALLANDERS

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

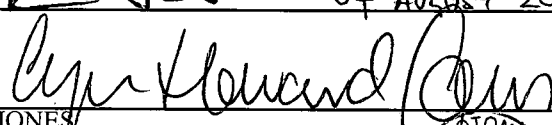
ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER 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 **AMINE DERIVATIVES** 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 - Kim JAMES

04 AUGUST 2008


Sandwich, Kent, England - Lyn Howard JONES

04 AUGUST 2008


Groton, Connecticut 06340, U.S.A. - David Anthony PRICE



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/107828 A2

(51) International Patent Classification:

C07C 311/08 (2006.01) C07D 215/60 (2006.01)
C07C 233/43 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
C07D 215/26 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(74) Agent: DROUIN, Stéphane; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2007/000619

(22) International Filing Date: 7 March 2007 (07.03.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/784,519 20 March 2006 (20.03.2006) US
60/803,745 2 June 2006 (02.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JAMES, Kim** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). **JONES, Lyn, Howard** [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).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

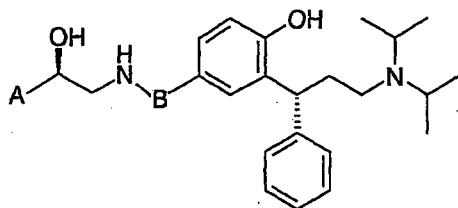
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

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

(54) Title: AMINE DERIVATIVES



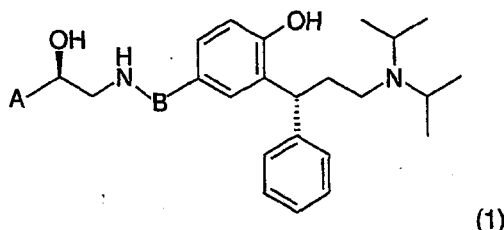
(1)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (1) and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the 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 2007/107828 A2

AMINE DERIVATIVES

This invention relates to compounds of general formula (1):

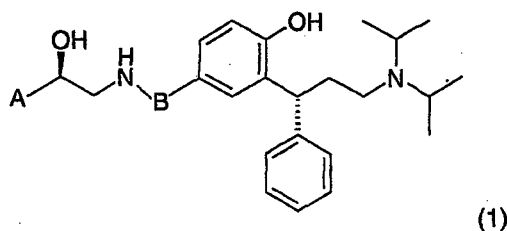


- 5 In which A and B have the meanings indicated below, and to processes and intermediates for the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

β_2 adrenergic agonists and cholinergic muscarinic antagonists are well-established therapeutic agents for the treatment of obstructive respiratory diseases such as COPD and Asthma.

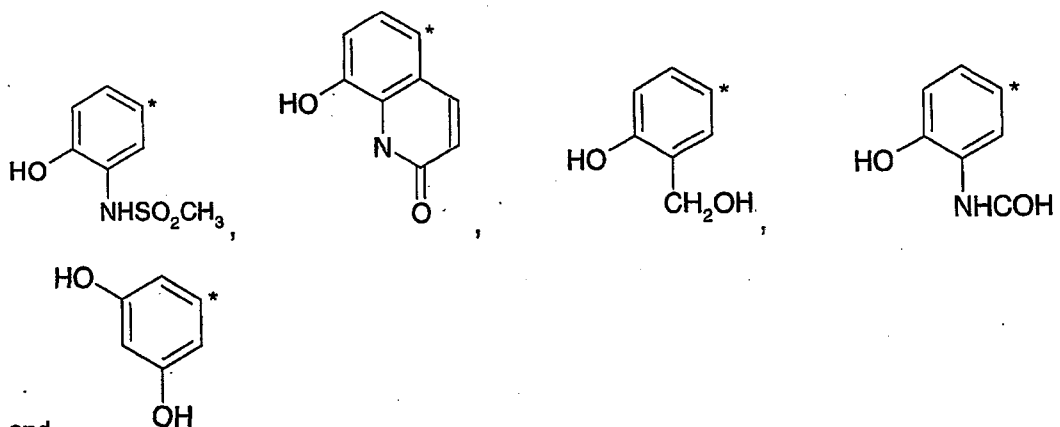
- 10 Currently used inhaled β_2 agonists include both short acting agents such as salbutamol (q.i.d.), and terbutaline (t.i.d) and longer acting agents such as salmeterol, and formoterol (b.i.d.) and produce bronchodilation via stimulation of adrenergic receptors on airway smooth muscle. Inhaled Muscarinic antagonists in clinical use include the short acting ipratropium bromide (q.i.d.), oxitropium bromide (q.i.d) and the long acting tiotropium (q.d.). Muscarinic antagonists
- 15 produce bronchodilation by inhibiting the cholinergic tone of airways primarily by antagonising the action of acetylcholine on muscarinic receptors present on airway smooth muscle. A number of published studies have demonstrated that the combined administration of inhaled β_2 agonists with inhaled muscarinic antagonists (whether short or long acting) to patients with obstructive lung disease results in superior improvements in lung function, symptoms and quality of life
- 20 measures compared to patients receiving either single class of agent alone. Studies to date have been restricted to combination studies with single pharmacology agents, however combination of both pharmacologies within a single molecule would be desirable as this could yield increased bronchodilator efficacy with similar therapeutic index to the single agents or similar efficacy with superior therapeutic index. In addition, combining both pharmacologies in a
- 25 single molecule would allow the potential for combination with anti-inflammatory agents thus giving a triple therapy from a single inhaler.

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



- 30 wherein A is selected from:

15



and

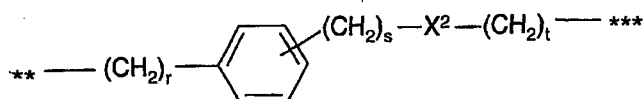
wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxy;

and B is selected from:

- 5 1) $^{**}-(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-^{***}$ wherein X^1 is O or S, m is an integer from 0 to 9, n is an integer from 0 to 9 and $n+m$ is comprised between 4 to 9 inclusive;

2) C_6-C_{12} alkylene optionally substituted with one or two C_1-C_4 alkyl;

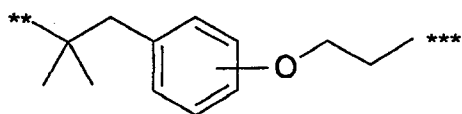
- 10 3) a group of formula



wherein X^2 is O or S, r is an integer from 2 to 7, s is an integer from 0 to 6, t is an integer from 0 to 6, $s+t$ is comprised between 1 to 6 inclusive and $r+s+t$ is comprised between 3 to 8 inclusive; and

15

- 4) a group of formula



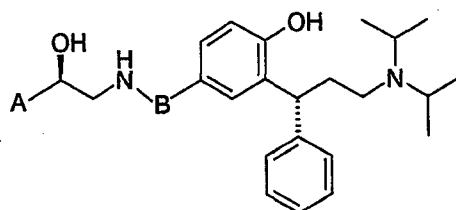
- 20 ** representing the attachment point of B to the adjacent NH group and *** representing the attachment point of B to the adjacent phenyl group;

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

- 25 The compounds of formula (1) are β_2 adrenergic receptor agonists and muscarinic receptor antagonists that are particularly useful for the treatment of diseases and/or conditions involving

said receptors, by showing excellent potency, in particular when administered via the inhalation route.

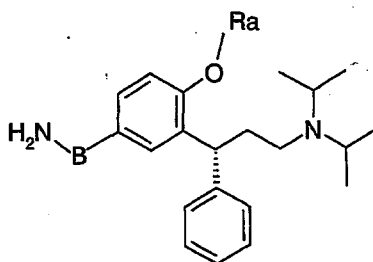
The compounds of the formula (1)



(1)

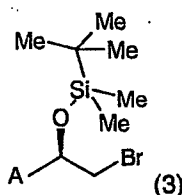
can be prepared using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which A and B are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated.

The amine derivative of the formula (1) may be prepared by reaction of an amine of formula (2):



(2)

wherein Ra represents hydrogen or a suitable hydroxy-protecting group, preferably benzyl, with a bromide of formula (3):



(3)

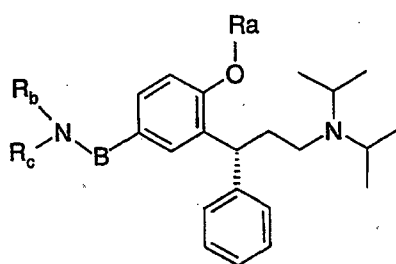
wherein A is as defined above for the compounds of formula (1). Preferably the hydroxy groups of A are protected with suitable hydroxyl protecting groups. A preferred hydroxyl protecting group is benzyl.

In a typical procedure, the amine of formula (2) is reacted with a bromide of formula (3) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48

hours. The protecting groups can then be removed using standard methodology for cleaving oxygen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

- 5 The bromides of formula (3) may be prepared according to the methods of WO2005/080324, US2005/222128, WO2004/032921, US2005/215590, WO2005/092861.

The amine of formula (2) may be prepared from the corresponding protected amine of formula (4):



(4)

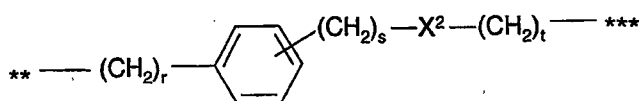
10

wherein R_b and R_c represent any suitable substituents so that the bonds between the N atom and R_b and the N atom and R_c may be easily cleaved to give the free amine of formula (2) using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981. For example R_b and R_c could be selected from allyl, benzyl, t-butyl carbamate or when

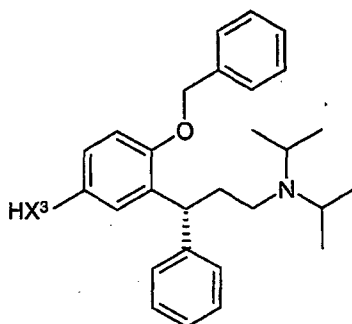
15 joined together to form phthalimide. Preferably R_b and R_c are both tertbutyl carbamate or R_b is H and R_c is tertbutyl carbamate.

20

The amine of formula (4), wherein R_a is benzyl and B is selected from $(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n$ where n is 0 and m and X^1 are as defined for compounds of formula (1) or a group of formula

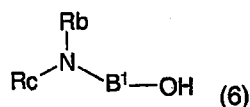


wherein t is 0 and r, s and X^2 are as defined for compounds of formula (1); may be prepared by reaction of a compound of formula (5):

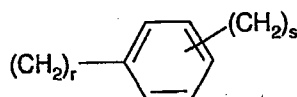


(5)

wherein X^3 is O or S, with a compound of formula (6):



wherein B^1 is $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_m$ or a group of formula:



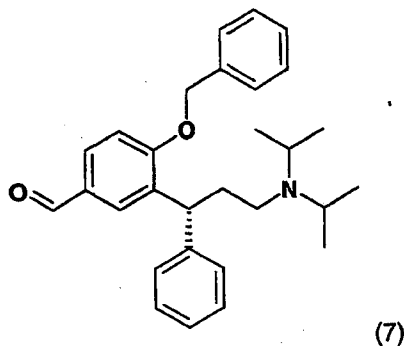
5

In a typical procedure, the alcohol compound of formula (6) is first converted to a halide (e.g. bromide, chloride, iodide) or sulphonate (e.g. mesylate) using standard procedures (e.g. triphenylphosphine/iodine; triphenylphosphine/carbon tetrabromide; thionyl chloride; methanesulphonyl chloride/triethylamine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, dichloromethane, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile). This product is then reacted with the compound of formula (5) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran) optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen

carbonate) at a temperature comprised between 60°C and 120°C, for 4 to 48 hours. Alternatively, a Mitsunobu protocol may be employed (e.g. diethyl azodicarboxylate/triphenylphosphine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, tetrahydrofuran) at a temperature comprised between 25°C and 60°C, for 2 to 4 hours.

20

The compound of formula (5) wherein X^3 is O may be prepared from the aldehyde of formula (7):



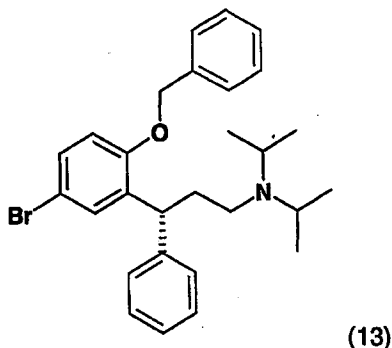
(7)

25 In a typical procedure, the aldehyde (7) is treated with an oxidant (e.g. hydrogen peroxide; meta-chloroperbenzoic acid) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. methanol, water, acetonitrile), in the presence of an acid (e.g. sulphuric acid) at a temperature comprised between 25°C and 60°C, for 6 to 24 hours.

CA

The aldehyde of formula (7) may be prepared according to the method of WO 2005/012227.

The compound of formula (5) wherein X^3 is S may be prepared from an halide of formula (13):



5

In a typical procedure, the said halide (13) is reacted with triisopropylsilanethiol in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\{\text{P}(\text{o-Tol})_3\}_2$) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, hexane) in the presence of a base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprising between 70°C and 110°C for 4 to 16 hours. The product silyl thioether is then deprotected using the methods found in the textbook T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

15

The aryl bromide of formula (13) may be prepared according to the method of WO 1994/11337.

The alcohol compound of formula (6) may be prepared from commercial amines using the methods found in the textbook T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

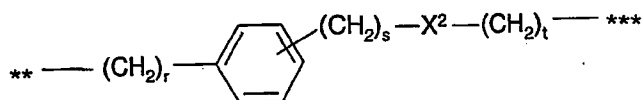
20

The amine of formula (4), wherein B is selected from

- $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_m-X^1-(\text{CH}_2)_n$ wherein X^1 is O or S, m is an integer from 0 to 9, n is an integer from 3 to 9 and $n+m$ is comprised between 4 to 9;

25 - $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ alkylene optionally substituted with one or two $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

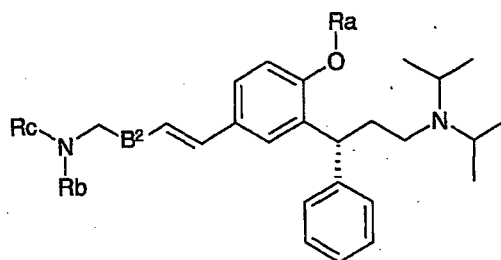
- a group of formula:



wherein X^2 is O or S, r is an integer from 2 to 7, s is an integer 0 to 6 and t is an integer from 3 to 6 and $s+t$ is comprised between 3 to 6 and $r+s+t$ is comprised between 5 to 8,

30 may be prepared from the amine of formula (8):

20

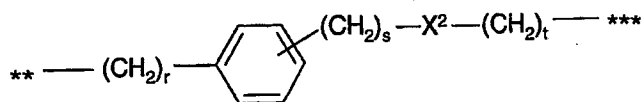


(8)

wherein B^2 is $-CH_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_{n1}$ wherein X^1 is O or S, m is an integer from 0 to 9, n_1 is an integer from 1 to 7 and n_1+m is comprised between 2 to 7;

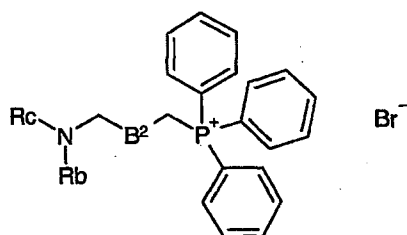
- C_3 - C_9 alkylene optionally substituted with one or two C_1 - C_4 alkyl;

5 - a group of formula



wherein X^2 is O or S, r_1 is an integer from 1 to 6, s is an integer 0 to 6 and t_1 is an integer from 1 to 4 and $s+t_1$ is comprised between 1 to 4 and r_1+s+t_1 is comprised between 2 to 5.

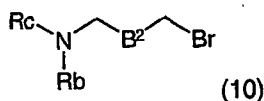
- 10 In a typical procedure, the amine of formula (8) is treated to hydrogenation using a metal catalyst (e.g. palladium on carbon; platinum oxide) in the presence of a solvent (e.g. methanol, ethanol, ethyl acetate, tetrahydrofuran) with a hydrogen source (e.g. ammonium formate; formic acid, hydrogen) at a temperature comprised between 20°C and 90°C, for 1 to 6 hours.
- 15 The amine of formula (8) may be prepared from reaction of the aldehyde of formula (7) as previously described with a phosphonium salt of formula (9):



(9).

- In a typical procedure, the phosphonium salt (9) treated with a suitable base (e.g. sodium hydride, triethylamine, n-butyl lithium, hexamethyldisilazide) then reacted with the aldehyde (8) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 50°C and 110°C for 4 to 24 hours.

- 20 The phosphonium salt (9) may be prepared by reaction of triphenyl phosphine with the bromide of formula (10):
- 25



In a typical procedure the bromide of formula (10) is reacted with triphenyl phosphine, optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile).

- 5 Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 50°C and 110°C for 1 to 5 days.

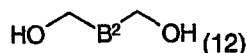
The bromide of formula (10) may be formed by the reaction of a suitable amine or amine equivalent with a dibromide of formula (11):



In a typical procedure, the dibromide of formula (11) is reacted with a suitable amine or amine equivalent (e.g. phthalimide, di-*tert*-butyl iminodicarbamate) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile) and with a suitable base (e.g.

- 15 sodium hydride, triethylamine, *n*-butyl lithium). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 25°C and 110°C for 4 to 24 hours.

The dibromide (11) may either be commercial or formed from a dialcohol of formula (12):



- 20 using standard methods (e.g. triphenylphosphine/carbon tetrabromide), in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dichloromethane, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile).

Compounds of formula (12) are commercially available or can be easily prepared by a man skilled in the art using commercially available materials and standard methods.

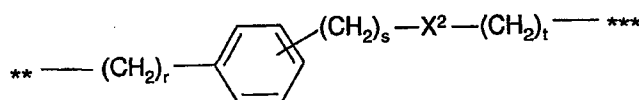
25

Alternatively the amine of formula (4), wherein B is selected from:

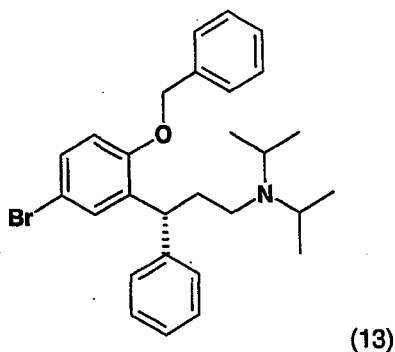
- $(\text{CH}_2)_2 - (\text{CH}_2)_m - \text{X}^1 - (\text{CH}_2)_n$ wherein X^1 is O or S, m is an integer from 0 to 9, n is an integer from 3 to 9 and $n+m$ is comprised between 4 to 9;

- $\text{C}_6 - \text{C}_{12}$ alkylene optionally substituted with one or two $\text{C}_1 - \text{C}_4$ alkyl;

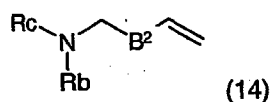
- 30 - or a group of formula:



wherein X^2 is O or S, r is an integer from 2 to 7, s is an integer 0 to 6 and t is an integer from 3 to 6 and $s+t$ is comprised between 3 to 6 inclusive and $r+s+t$ is comprised between 5 to 8 inclusive, may be prepared by reaction of the bromide of formula (13):



with the alkene of formula (14):



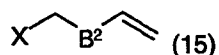
wherein B^2 is as defined above.

5

In a typical procedure, the aryl halide of formula (13) is reacted with the alkene of formula (14) in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, hexane) in the presence of a base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprising between 70°C and 110°C for 4 to 16 hours.

The aryl bromide of formula (13) may be prepared according to the method of WO 1994/11337.

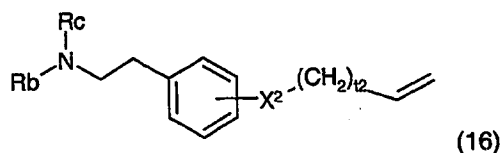
The amine of formula (14) may be prepared from commercial halides of formula (15):



15 wherein X is Cl, Br or I. In a typical procedure the halide (15) is reacted with a suitable amine or amine equivalent (e.g. phthalimide, di-*tert*-butyl iminodicarbamate) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, tetrahydrofuran, acetonitrile) and with a suitable base (e.g. sodium hydride, triethylamine, *n*-butyl lithium). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 25°C and 110°C for 4 to 24 hours.

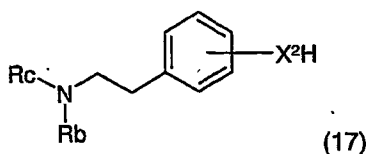
20

Alternatively if amine (14) is of the formula (16):

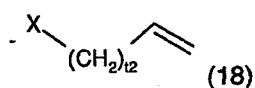


wherein X^2 is O or S and t_2 is an integer from 1 to 4, then this may be formed by reaction of a compound of formula (17):

23



with commercial halides of formula (18):



wherein X is Cl, Br or I.

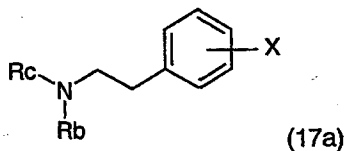
5

In a typical procedure the compound of formula (17) is treated with the halide (18) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium hydride) at a temperature comprised between 0°C and 80°C, for 1 to 48 hours.

10

Compounds of formula (17) where X² is O may be prepared from commercial 3-(2-aminoethyl)phenol or 4-(2-aminoethyl)phenol using the methods found in the textbook T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

15 Compounds of formula (17) where X² is S may be formed from a halide of formula (17a):

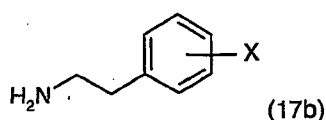


wherein X is Cl, Br or I.

20 In a typical procedure, the said halide (17a) is reacted with triisopropylsilanethiol in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula Pd(OAc)₂/[P(*o*-Tol)₃]₂) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, hexane) in the presence of a base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprising between 70°C and 110°C for 4 to 16 hours. The product silyl thioether is

25 then deprotected using the methods found in the textbook T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

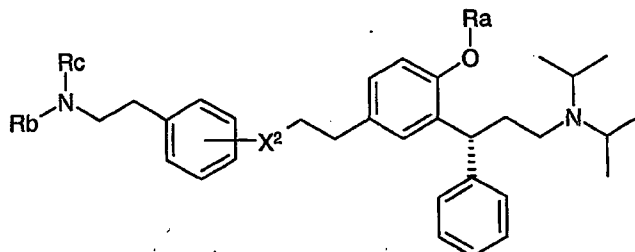
The halides of formula (17a) may be prepared from commercial halides of formula (17b):



24

using the methods found in the textbook T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

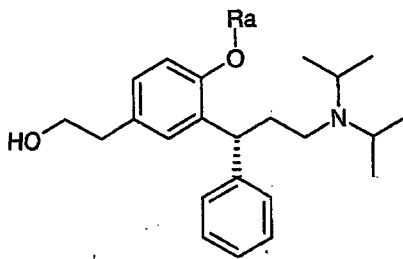
Alternatively if the amine (4) is of the formula (19):



(19)

5

then it may be formed by reaction of a compound of formula (17) with a compound of formula (20):

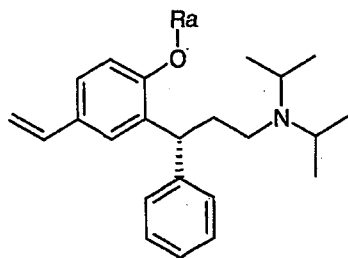


(20)

In a typical procedure, the compound of formula (20) is first converted to a halide (e.g. bromide, chloride, iodide) or sulphonate (e.g. mesylate) using standard procedures (e.g. triphenylphosphine/iodine; triphenylphosphine/carbon tetrabromide; thionyl chloride; methanesulphonyl chloride/triethylamine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulfoxide, dichloromethane, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile). This product is then reacted with the compound of formula (17) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulfoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran) optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 60°C and 120°C, for 4 to 48 hours.

Alternatively, a Mitsunobu protocol may be employed (e.g. diethyl azodicarboxylate/triphenylphosphine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, tetrahydrofuran) at a temperature comprised between 25°C and 60°C, for 2 to 4 hours.

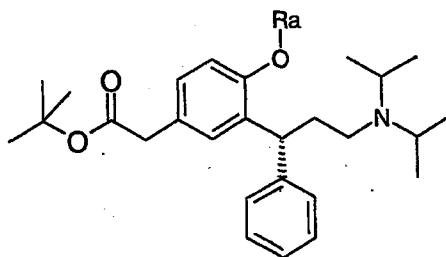
The compound of formula (20) can be formed from an alkene of formula (21):



(21)

- by reaction with a boronating agent (e.g. borane, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonane) in the presence of a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran) at a temperature comprising between 60°C and 100°C for 4 to 24 hours. Followed by oxidation with hydrogen peroxide in a suitable solvent or mixture of solvents (e.g. water, methanol, tetrahydrofuran) with a suitable base (e.g. sodium hydroxide).
- 5 The alkene of formula (21) may be formed from the aryl bromide (13) by reaction with a suitable vinyl compound (e.g. vinyltributylstannane; potassium vinyltetrafluoroborate; 2,4,6-trivinylcycloboroxane pyridine complex). In a typical procedure, the aryl halide (13) and the vinyl compound are reacted in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. palladium acetate/
- 10 tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, hexane), in the presence of a base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 70°C and 110°C for 4 to 16 hours.

- 15 Alternatively, the compound of formula (20) can be formed from an ester of formula (37):



(37)

- by reaction with a reducing agent (e.g. lithium aluminium hydride, lithium borohydride) in the presence of a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran) at a temperature comprising between 0°C and 100°C for 4 to 24 hours.

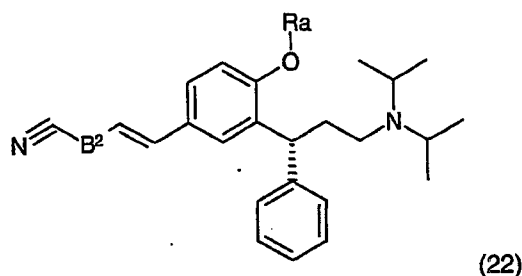
20

- The ester of formula (37) may be formed from the aryl bromide of formula (13) as here before described by reaction with an anion of tert-butylacetate under palladium catalysis. In a typical procedure, the aryl halide (13) and the ester anion are reacted in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. palladium dibenzylidene acetate or palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, hexane), in the presence of a base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, lithium
- 25

hexamethyldisilazide). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 0°C and 110°C for 4 to 16 hours.

Alternatively, the amine of formula (2) may be prepared from the corresponding nitrile of formula

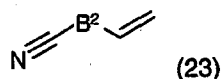
5 (22):



wherein B² is as defined above.

10 In a typical procedure, the nitrile of formula (22) is treated to hydrogenation using a metal catalyst or combination of catalysts (e.g. palladium on carbon; platinum oxide, Raney-Nickel®) in the presence of a solvent (e.g. methanol, ethanol, ethyl acetate, tetrahydrofuran) with a hydrogen source (e.g. ammonium formate, formic acid, hydrogen) at a temperature comprised between 20°C and 90°C, for 1 to 6 hours.

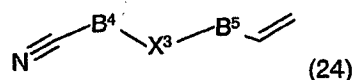
15 The nitrile of formula (22) may be prepared by reaction of the aryl bromide (13) with an alkene of formula (23):



20 In a typical procedure, the aryl halide of formula (13) is reacted with the alkene of formula (14) in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, hexane) in the presence of a base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprising between 70°C and 110°C for 4 to 16 hours.

25 The alkene of formula (23) may be commercial.

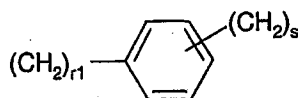
Alternatively, if alkene (23) is of formula (24) as follows:



wherein X³ is O or S,

30 B⁴ is CH₂-(CH₂)_m wherein m is an integer from 0 to 9 and B⁵ is (CH₂)_{n1} wherein n₁ is an integer from 1 to 7, and n₁+m is comprised between 2 to 7 inclusive, or,

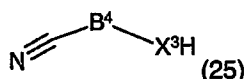
B⁴ is a group of formula:



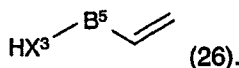
wherein r_1 is an integer from 1 to 6, s is an integer 0 to 6, and B⁵ is a group (CH₂)_{t1} wherein t_1 is an integer from 1 to 4, and $s+t_1$ is comprised between 1 to 4 inclusive and r_1+s+t_1 is comprised

5 between 2 to 5 inclusive;

then said compound of formula (24) can be formed by reaction of a compound of formula (25):



with a compound of formula (26):



10

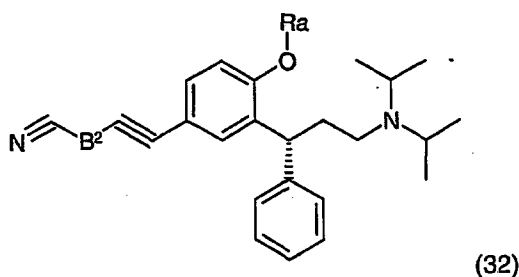
In a typical procedure, one of the compound (25) or (26) is first converted to a halide (e.g. bromide, chloride, iodide) or sulphonate (e.g. mesylate) using standard procedures (e.g. triphenylphosphine/iodine; triphenylphosphine/carbon tetrabromide; thionyl chloride; methanesulphonyl chloride/triethylamine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g.

15 dimethyl sulphoxide, dichloromethane, toluene, N,N-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile). This product is then reacted with the other compound (26) or (25) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. water, dimethyl sulphoxide, toluene, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, dichloromethane) in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydroxide, potassium tert-butoxide, sodium hydride) optionally in the
20 presence of a phase transfer catalyst (e.g. tetra-ethylammonium bromide) at a temperature comprised between 25°C and 120°C, for 4 to 48 hours.

Compounds of formula (25) and (26) are commercially available or can easily be prepared using well-known procedures.

25

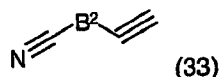
Alternatively, the amine of formula (2) may be prepared from the corresponding nitrile of formula (32):



wherein B² is as defined above.

In a typical procedure, the nitrile of formula (32) is treated to hydrogenation using a metal catalyst or combination of catalysts (e.g. palladium on carbon; platinum oxide, Raney-Nickel®) in the presence of a solvent (e.g. methanol, ethanol, ethyl acetate, tetrahydrofuran) with a hydrogen source (e.g. ammonium formate, formic acid, hydrogen) at a temperature comprised
5 between 20°C and 90°C, for 1 to 6 hours.

The nitrile of formula (32) may be prepared by reaction of the aryl bromide (13) with an alkyne of formula (33):



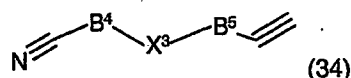
10

In a typical procedure, the aryl halide of formula (13) is reacted with the alkyne of formula (33) in the presence of a suitable palladium catalyst (e.g. palladium tetrakis(triphenylphosphine) or palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\{\text{P}(\text{o-Tol})_3\}_2$) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, hexane) in the presence of a base (e.g.
15 triethylamine, piperidine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprising between 70°C and 110°C for 4 to 16 hours.

The alkyne of formula (33) may be commercial.

20

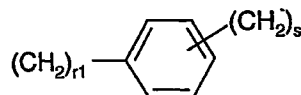
Alternatively, if alkyne (33) is of formula (34) as follows:



wherein X^3 is O or S,

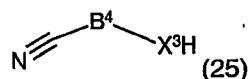
B^4 is $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m$ wherein m is an integer from 0 to 9 and B^5 is $(\text{CH}_2)_{n_1}$ wherein n_1 is an integer
25 from 1 to 7, and n_1+m is comprised between 2 to 7 inclusive, or,

B^4 is a group of formula:



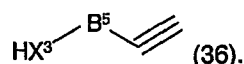
wherein r_1 is an integer from 1 to 6, s is an integer 0 to 6, and B^5 is a group $(\text{CH}_2)_{t_1}$ wherein t_1 is an integer from 1 to 4, and $s+t_1$ is comprised between 1 to 4 inclusive and r_1+s+t_1 is comprised
30 between 2 to 5 inclusive;

then said compound of formula (34) can be formed by reaction of a compound of formula (25):



with a compound of formula (36):

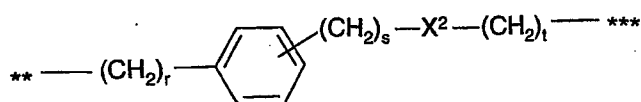
29



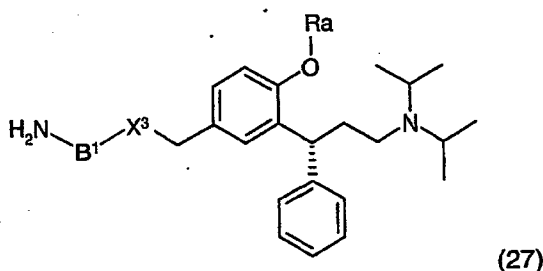
In a typical procedure, one of the compound (35) or (36) is first converted to a halide (e.g. bromide, chloride, iodide) or sulphonate (e.g. mesylate) using standard procedures (e.g. triphenylphosphine/iodine; triphenylphosphine/carbon tetrabromide; thionyl chloride; methanesulphonyl chloride/triethylamine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulfoxide, dichloromethane, toluene, N,N-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile). This product is then reacted with the other compound (36) or (35) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. water, dimethyl sulfoxide, toluene, N,N-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, dichloromethane) in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydroxide, potassium tert-butoxide, sodium hydride) optionally in the presence of a phase transfer catalyst (e.g. tetra-ethylammonium bromide) at a temperature comprised between 25°C and 120°C, for 4 to 48 hours.

The compounds of formula (35) and (36) are commercially available or are easily prepared according to well known processes.

The compounds of formula (1) wherein B is selected from $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_n$ where n is 1 or a group of formula



wherein t is 1, may be prepared by reaction of an amine of formula (27):

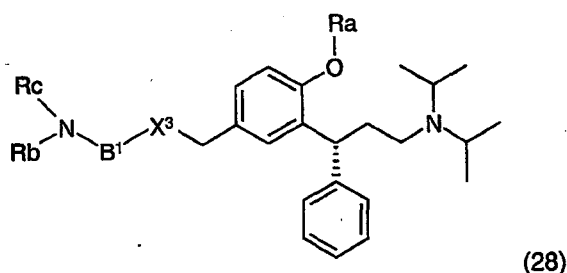


wherein X^3 , B^1 and Ra are as defined above, with a bromide of formula (3).

In a typical procedure, the amine of formula (27) is reacted with a bromide of formula (3) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulfoxide, toluene, N,N-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours. The protecting groups can then be removed using standard methodology for cleaving oxygen protecting groups such

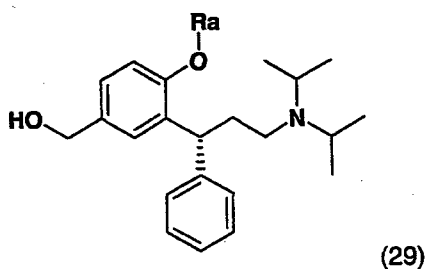
as those found in the text book T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

The amine of formula (27) may be prepared from the corresponding protected amine of formula (28):

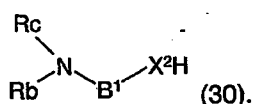


wherein Rb and Rc are as defined above.

The amine (28) may be prepared by reaction of alcohol (29):



with a compound of formula (30):



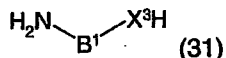
In a typical procedure, the alcohol of formula (29) is first converted to a halide (e.g. bromide, chloride, iodide) or sulphonate (e.g. mesylate) using standard procedures (e.g. triphenylphosphine/iodine; triphenylphosphine/carbon tetrabromide; thionyl chloride; methanesulphonyl chloride/triethylamine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, dichloromethane, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile). This product is then reacted with the compound of formula (30) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. water, dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran, dichloromethane) in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydroxide, potassium tert-butoxide, sodium hydride) optionally in the presence of a phase transfer catalyst (e.g. tetra-ethylammonium bromide) at a temperature comprised between 25°C and 120°C, for 4 to 48 hours.

31

The alcohol of formula (29) may be prepared from the aldehyde of formula (7). In a typical procedure the aldehyde (7) is treated with a reductant (e.g. sodium borohydride; lithium aluminium hydride) in the presence of a solvent (e.g. tetrahydrofuran, methanol, toluene) at a temperature comprising between 0°C and 40°C, for 1 to 24 hours.

5

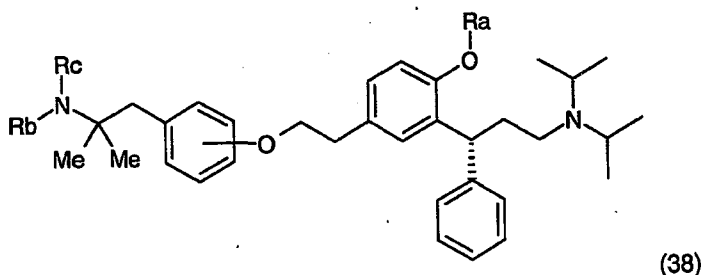
The compound of formula (30) may be prepared from commercial alcohol of formula (31):



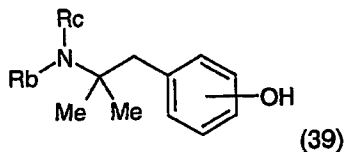
using the methods found in the textbook T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

10

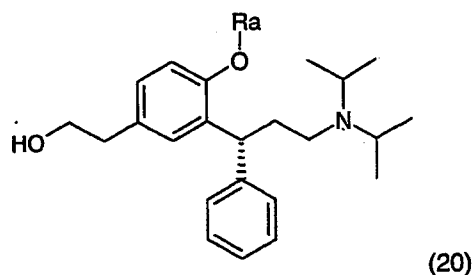
Finally, if the amine (4) is of the formula (38) as follows:



then it may be formed by reaction of a compound of formula (39):



15 with a compound of formula (20):



Above compounds of formula (39) may be prepared according to the methods described in WO97/34905.

20

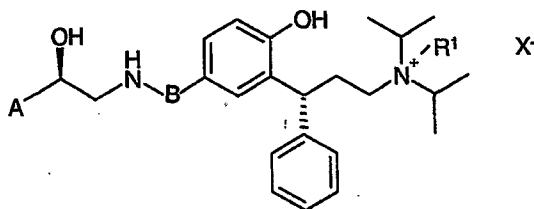
In a typical procedure, the compound of formula (20) is first converted to a halide (e.g. bromide, chloride, iodide) or sulphonate (e.g. mesylate) using standard procedures (e.g. triphenylphosphine/iodine; triphenylphosphine/carbon tetrabromide; thionyl chloride; methanesulphonyl chloride/triethylamine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g.

32

dimethyl sulphoxide, dichloromethane, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile). This product is then reacted with the compound of formula (39) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran) optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 60°C and 120°C, for 4 to 48 hours.

Alternatively, a Mitsunobu protocol may be employed (e.g. diethyl azodicarboxylate/triphenylphosphine) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. toluene, acetonitrile, tetrahydrofuran) at a temperature comprised between 25°C and 60°C, for 2 to 4 hours.

The quaternary ammonium salts of compounds of the formula (1) include compounds of formula



wherein R^1 is selected from H, C_1 - C_4 alkyl, benzyl or phenethyl and X^- is a suitable counter ion such as acetate, mesylate, xinafoate, tartrate, chloride, bromide, iodide, sulphate, phosphate(s), nitrate, citrate, methanesulfonate, carboxylate with from 1 to 6 carbon atoms, dicarboxylate with from 2 to 6 carbon atoms, maleate, fumarate and benzoate. For other acceptable quaternary ammonium salts, see Int. J. Pharm, 33, 201-217 (1986). Preferably X is acetate, fumarate, mesylate, bromide, chloride, sulphate, D and L tartrate or xinafoate. Said quaternary ammonium salts may be prepared by reacting a compound of formula (4) with an alkylating agent R^1-X wherein R^1 is a C_1 - C_4 alkyl, benzyl or phenethyl and X is a suitable leaving group (a preferred R^1-X groups is methyl iodide) in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile, dichloromethane) optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 60°C and 120°C, for 4 to 48 hours. The resulting quaternary ammonium salt of compound of formula (4) is then deprotected and reacted with a bromide of formula (3) as disclosed above, in order to obtain said quaternary ammonium salt of compound of formula (1).

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

33

those described by T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) or by P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), can be used.

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

10

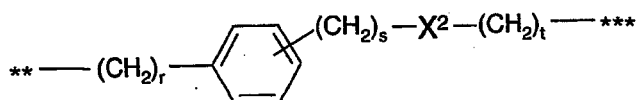
Also, the compounds of formula (1) as well as intermediate for the preparation thereof can be purified according to various well-known methods, such as for example crystallization or chromatography.

- 15 Preferred definitions of B are as indicated here below.

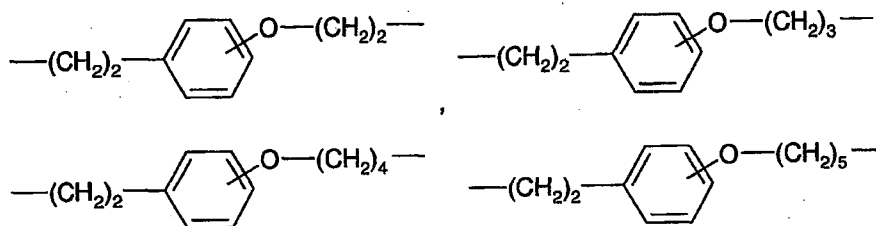
According to one embodiment, $(CH_2)_8$, $(CH_2)_9$ and $(CH_2)_{10}$ are preferred when B is a C_6-C_{12} alkylene optionally substituted with one or two C_1-C_4 alkyl.

- 20 According to another embodiment $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3$, $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_4$, and $-(CH_2)_7-O-$ are preferred when B is of formula $**-(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-***$.

According to another embodiment, when B is of formula:



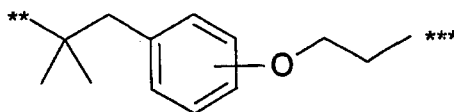
- 25 then the following are preferred:



Preferably, the oxygen is in the meta or para position. More preferably the oxygen is in the para position.

30

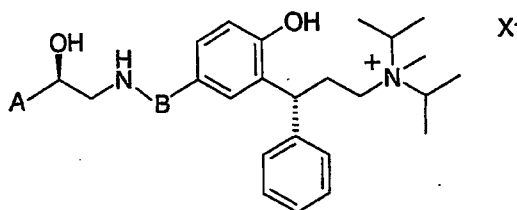
According to another embodiment, when B is of formula:



Then the oxygen in the para position is preferred.

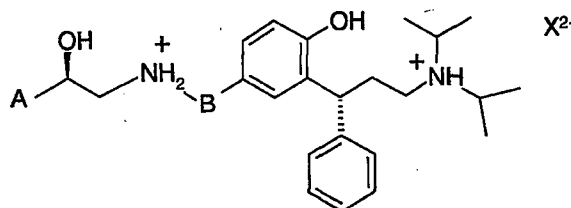
Quaternary ammonium salts of compounds of formula (1) are also preferred. Preferred

5 quaternary ammonium salts are:



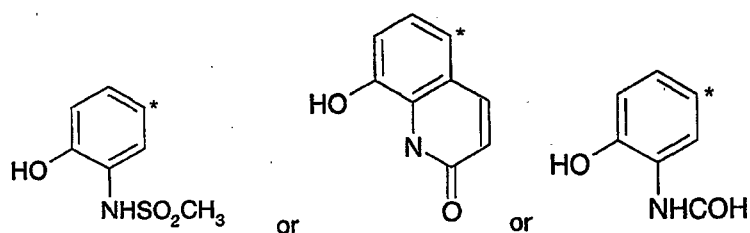
wherein X is acetate, fumarate, mesylate, bromide, chloride, sulphate, D and L tartrate or xinafoate.

10 According to another embodiment of the present invention, the quaternary ammonium salts of formula:

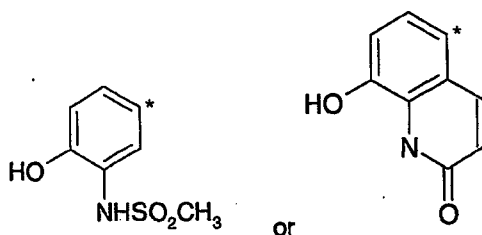


wherein X is succinate are also preferred.

15 Preferably A is a group of formula:



More preferably, A is a group of formula:



Particularly preferred compounds according to the invention are:

- 5 N-{5-[(1R)-2-[(10-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}decyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}propoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methane sulfonamide;
- 10 N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- N-{5-[(1R)-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenoxy}heptyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- 15 N-{5-[(1R)-2-[(6-[4-(3-[(1R)-3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide;
- 5-[(1R)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- 20 5-[(1R)-1-[(hydroxy)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino)ethyl]benzene-1,3-diol;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-[3-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- 25 2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(2-{3-[2-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]phenoxy}ethyl)phenol;
- 5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide;
- 30 5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- 2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(2-[4-[2-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]phenoxy}ethyl)phenol;

36

- N-{5-[(1R)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}octyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}pentyl)oxy]phenyl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- 5 2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(4-{4-[2-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]ethyl]phenoxy}butyl)phenol;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide succinate salt; and
- 5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]
- 10 -11-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one,
- or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

Most preferred compounds according to the invention are:

- 15 N-{5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- N-{5-[(1R)-2-[(6-{4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- 5-[(1R)-2-[(2-{4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)
- 20 phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- N-{5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide;
- 5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- 25 N-{5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide succinate salt; and
- 5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]
- 11-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or
- 30 isotopic variations thereof.

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

- 35 Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenazate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate,

naphthylate, 1,5-naphthalenedisulfonate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

- 5 Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts. Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

10

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) and quaternary ammonium salt thereof may be prepared by one or more of three methods:

- 15 (i) by reacting the compound of formula (1) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (1) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- 20 (iii) by converting one salt of the compound of formula (1) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

- 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
- 25 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
- 30 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
- 35 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 Haleblan (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.

- 5 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).
- 10 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
- 15 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).

- 20 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:

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

54

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 secondary amino group, a primary derivative thereof ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$), and
- (ii) where the compound of formula (1) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof ($-Ph \rightarrow -PhOH$).

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.

UD

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).

- 5 The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (1) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.
- 10 Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{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 .
- 15 Certain isotopically-labelled compounds of formula (1), for example those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, i.e. ^3H , and carbon-14, i.e. ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.
- 20 Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in

- 25 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

- 30 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.

- 35 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 agonism of the β_2 receptor and antagonism of the muscarinic receptor may induce benefit, in particular the allergic and non-allergic airways diseases.

ul

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.

5

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
10 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
15 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
20 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
25 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,
30 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
35 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.

V2

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 tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

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

VB

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaible 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 Online, 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.

cy

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.

10

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.

15 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

20 poly(*D*-lactic-co-glycolic)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,

25 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).

30 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

35 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,

UP

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.

Up

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.

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

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.

20 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

25 heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin 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.

5

Inasmuch as it may be 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

10

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

15

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

20

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.

25

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.

30

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

35

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
5 be a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived forms or compositions thereof, or one or more β 2 agonists, muscarinic antagonists or compounds active as beta 2 agonist and as muscarinic antagonist known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

10 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:

- 15 • 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,
- 20 • 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,
- 25 • 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
- 30 • 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 overlappingly administered at the same and/or different times by said patient,

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

35 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 LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄.

- (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,
- (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use.
- (e) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,
- 5 (f) Theophylline,
- (g) Sodium cromoglycate,
- (h) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),
- (i) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase.
- (j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,
- 10 (k) Dissociated agonists of the corticoid receptor (DAGR);
- (l) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
- (m) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- (n) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (o) Kinin-B₁ - and B₂-receptor antagonists,
- 15 (p) Immunosuppressive agents, including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine,
- (q) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- (r) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- (s) Protease inhibitors such as elastase inhibitors,
- (t) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists,
- 20 (u) Inhibitors of urokinase,
- (v) Compounds that act on dopamine receptors, such as D2 agonists,
- (w) Modulators of the NF κ B pathway, such as IKK inhibitors,
- (x) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinase, JAK kinase, syk kinase, EGFR or MK-2,
- 25 (y) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
- (z) Agents, which enhance responses to inhaled corticosteroids.
- (aa) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract,
- (bb) HDAC inhibitors,
- 30 (cc) CXCR2 antagonists,
- (dd) Integrin antagonists,
- (ee) Chemokines,
- (ff) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors,
- (gg) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists,
- 35 (hh) Inhibitors of thromboxane,
- (ii) Niacin, and
- (jj) Adhesion factors including VLAM, ICAM, and ELAM.

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

90

- H3 antagonists,
 - PDE4 inhibitors,
 - Oral and inhaled glucocorticosteroids,
 - Dissociated agonists of the corticoid receptor (DAGR),
- 5 - Adenosine A2a receptor agonists,
- Modulators of cytokine signalling pathways such as p38, MAP kinase, PI3 kinase, JAK kinase, syk kinase, EGFR or MK-2, or
 - Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄, are preferred.

10 According to the present invention, combination of the compounds of formula (1) with glucocorticosteroids, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, mometasone furoate and mometasone furoate monohydrate and in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, are further preferred.

15 It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

The compounds of formula (1) have the ability to interact with the β 2 receptor and cholinergic muscarinic receptors, and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described

20 further below, because of the essential role which the β 2 receptor and muscarinic receptors play 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

25 treatment of diseases, disorders, and conditions in which the β 2 receptor and /or muscarinic receptors are involved. More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma,
- 30 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
- 35 bronchiolitis,

51

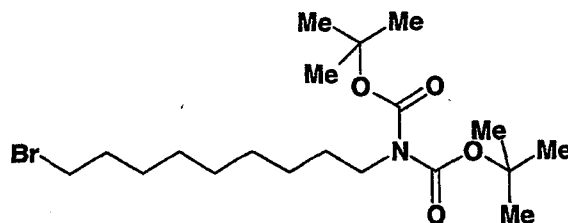
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting 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.

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 $\beta 2$ agonist activity and an M3 antagonist 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 diseases and/or conditions involving the beta 2 and M3 receptors, in particular the diseases and/or conditions listed above.

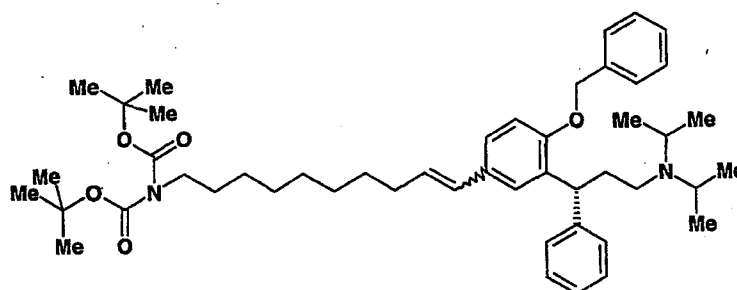
As a consequence, the present invention provides a particularly interesting method to treat a mammal, including a human being, with an effective amount of a compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method for the treatment of a $\beta 2$ -mediated diseases and/or conditions involving the beta 2 and M3 receptors, 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):

32

Preparation 1Di-tert-butyl (9-bromononyl)imidocarbonate

- 5 Sodium hydride (1.31g of a 60% dispersion in oil, 30.0mmol) was added in one portion to a stirred solution of di-*tert*-butyl iminodicarbamate (6.50g, 30.0mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5ml) at 0°C under nitrogen. The reaction was stirred for 5 minutes at 0°C and then stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was cooled to 0°C and 1,9-dibromononane (8.60g, 30.0mmol) added dropwise, the reaction was allowed to warm to room temperature and
- 10 stirred for 3 days. Diethyl ether (50ml) and water (20ml) were cautiously added and the organics separated, the aqueous layer was washed with diethyl ether (50ml) and the combined organics dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield a clear oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with diethyl ether:hexane (10/90 by volume) to furnish the title compound as a colourless oil, 5.80g.
- 15 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 1.30 (10H, m), 1.50 (20H, m), 1.83 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.58 (2H, t) ppm.

Preparation 2Di-tert-butyl [10-[4-(benzyloxy)-3-[(1*R*)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]dec-9-en-1-yl]imidocarbonate

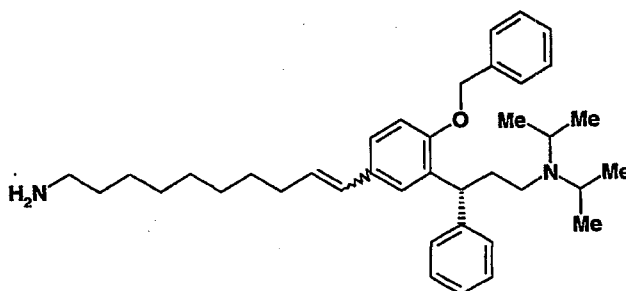
- Di-*tert*-butyl (9-bromononyl)imidocarbonate (Preparation 1, 1.80g, 4.26mmol) and triphenylphosphine (2.00g, 7.63mmol) were dissolved in acetonitrile (40ml) and heated under reflux for 48 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent reduced *in vacuo* to 8ml. The reaction was heated under reflux for 12 hours and the reaction cooled to room temperature. The solvent was removed *in vacuo* to furnish the intermediate phophonium salt as a gum. The gum (1.70g, 2.48mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (15ml) and cooled to -78°C under a nitrogen atmosphere. *n*-Butyl lithium (0.90ml of a 2.5M solution in hexanes,
- 25



- 2.25mmol) was added dropwise to give an orange solution which was then warmed to 0°C and stirred for 45 minutes. The reaction was cooled to -78°C and a solution of 4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]benzaldehyde (Prepared according to WO 2005/012227, 320mg, 0.75mmol) in tetrahydrofuran (5ml) was added dropwise and the reaction stirred at -
- 5 78°C for 10 minutes. The reaction was warmed to room temperature and stirred for 12 hours and then poured onto ethyl acetate (30ml) and water (20ml). The organics were separated, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (90/10/1.0 by volume) to furnish the title compound as a white gum, 140mg.
- 10 LRMS: m/z 755.7 [M+H]⁺.

Preparation 3

10-[4-(Benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]dec-9-en-1-amine

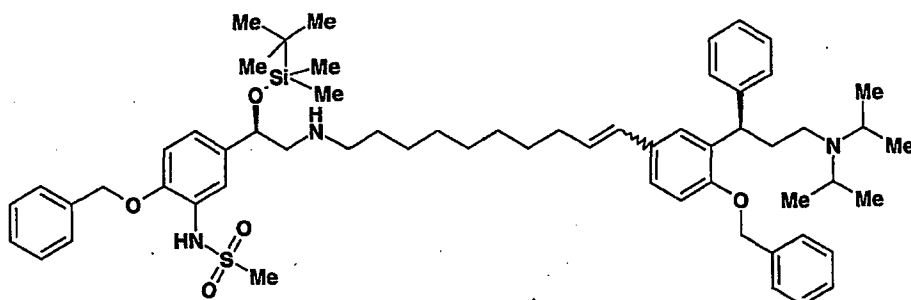


- 15 Hydrochloric acid (10.0ml of a 2M solution in diethyl ether) was added in one portion to a stirred solution of di-tert-butyl [10-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]dec-9-en-1-yl]imidodicarbonate (Preparation 2, 450mg, 0.59mmol) at room temperature in dichloromethane (5ml) under a nitrogen atmosphere. The reaction was stirred for 2 hours and the solvent removed *in vacuo*, the residue was dissolved in ethyl acetate (30ml) and
- 20 saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (20ml). The organics were separated, washed with water (10ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (90/10/1.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 180mg.
- LRMS: m/z 556 [M+H]⁺.

25

Preparation 4

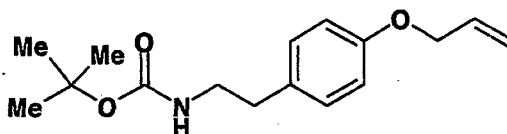
N-[2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[[10-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]dec-9-en-1-yl]amino)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanesulfonamide



- 10-{4-(Benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl}dec-9-en-1-amine (Preparation 3, 170mg, 0.33mmol) and N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl}methanesulfonamide (Prepared according to WO2005/080324, 180mg, 0.33mmol) were heated at 90°C in dimethylsulfoxide (0.5ml) for 12 hours. Ethyl acetate (20ml) and water (10ml) were added and the organics separated, washed with water (10ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (80/20/2.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 90mg.
- 10 LRMS: m/z 989 $[M+H]^+$.

Preparation 5

tert-Butyl [2-[4-(allyloxy)phenyl]ethyl]carbamate

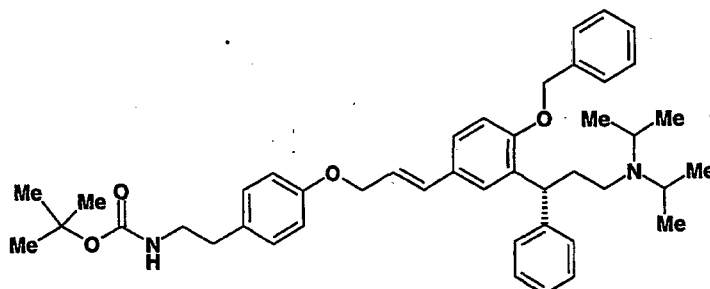


- 15 Allyl bromide (2.10ml, 24.8mmol) was added in one portion to a suspension of potassium carbonate (4.40g, 31.8mmol) and tert-butyl [2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamate (Prepared according to Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 1074, 5.00g, 21.1mmol) in acetonitrile (50ml) at room temperature. The reaction was stirred for 12 hours and the solvent removed *in vacuo*. Diethyl ether (50ml) and water (20ml) were added and the organics separated, washed with water (20ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield a clear oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:pentane (25/75 by volume) to furnish the title compound as a white solid, 3.80g.
- 20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (9H, s), 2.78 (2H, m), 3.37 (2H, m), 4.58 (3H, m), 5.28 (1H, dd), 5.40 (1H, dd), 6.10 (1H, m), 6.84 (2H, d), 7.10 (2H, d) ppm.

25

Preparation 6

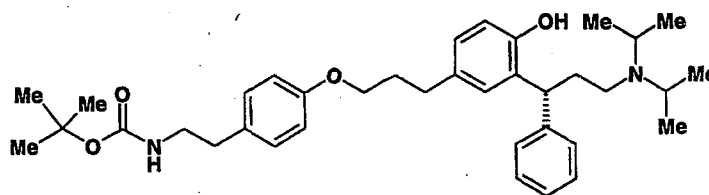
tert-Butyl [2-[4-[(2E)-3-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]prop-2-en-1-yl]oxy]phenyl]ethyl]carbamate



- (3R)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromophenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Prepared according to WO1994/11337, 800mg, 1.66mmol), tert-Butyl {2-[4-(allyloxy)phenyl]ethyl}carbamate (Preparation 5, 924mg, 3.33mmol), palladium acetate (37mg, 0.16mmol), tri(o-tolyl)phosphine (101mg, 0.33mmol), and diisopropylethylamine (435ul, 2.50mmol) were heated at 90°C in acetonitrile (10ml) under a nitrogen atmosphere for 12 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured onto ethyl acetate (30ml) and water (20ml). The organics were separated, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (20ml), water (20ml), brine (20ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (90/10/1.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 475mg.
- LRMS: m/z 677 [M+H]⁺.

15 Preparation 7

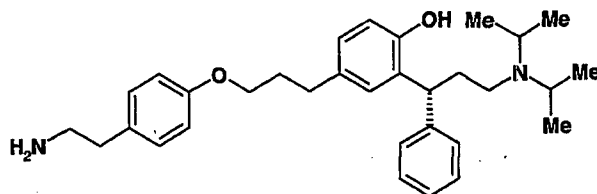
tert-Butyl {2-[4-(3-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]prop-2-en-1-yl]oxy]phenyl]ethyl}carbamate



- tert-Butyl [2-(4-[(2E)-3-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]prop-2-en-1-yl]oxy]phenyl]ethyl]carbamate (Preparation 6, 475mg, 0.70mmol) was dissolved in ethanol (20ml) and 10% palladium on carbon (50mg) added. The reaction was heated to 40°C under 50psi of hydrogen for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered through Arbocel™, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a glass, 400mg.
- LRMS: m/z 589 [M+H]⁺.

Preparation 8

4-[3-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]propyl]-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol

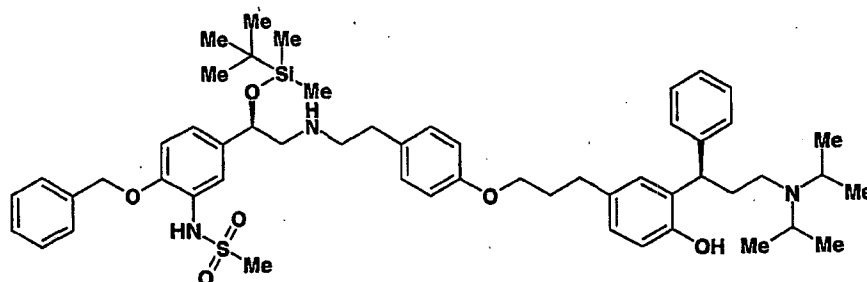


- tert-Butyl(2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}propoxy)phenyl]ethyl)carbamate (Preparation 7, 400mg, 0.68mmol) was dissolved in dichloromethane (15ml) and hydrochloric acid (10ml of a 2M solution in diethyl ether) was added to the stirred solution at 0°C. After 3 hours the solvent was removed *in vacuo*, and ethyl acetate (20ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (10ml) were added and the organics separated. The aqueous was washed with dichloromethane:methanol (90:10, by volume, 2x20ml) and the organics combined, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (80/20/2.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 135mg.

LRMS: m/z 489 [M+H]⁺.

15 Preparation 9

N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyloxy]-2-[(2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}propoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]phenyl]methanesulfonamide

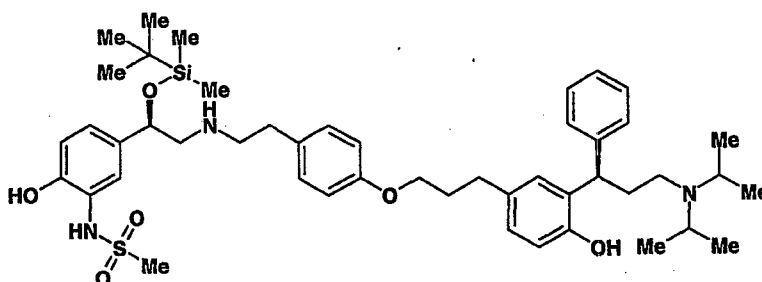


- 4-{3-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]propyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol (Preparation 8, 134mg, 0.27mmol) and N-[2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyloxy]ethyl]phenyl]methanesulfonamide (Prepared according to WO2005/080324, 145mg, 0.28mmol) were heated at 90°C in dimethylsulfoxide (0.5ml) for 24 hours. Ethyl acetate (20ml) and water (10ml) were added and the organics separated. The aqueous was washed with ethyl acetate (20ml) and the combined organics washed with brine (10ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (80/20/2.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 101mg.

LRMS: m/z 923 [M+H]⁺.

Preparation 10

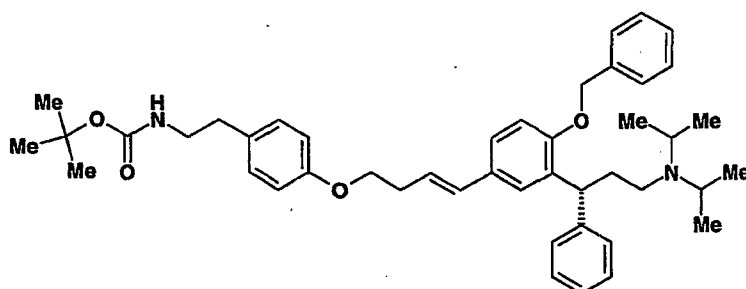
N-{5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(3-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]propoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl]methanesulfonamide



N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(3-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]propoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]phenyl]methanesulfonamide (Preparation 9, 100mg, 0.11mmol) was dissolved in ethanol (10ml) and ammonium formate (68mg, 1.07mmol) and 10% palladium hydroxide on carbon (20mg) added. The stirred reaction was heated at 90°C for 2 hours, cooled to room temperature and filtered through Arbocel™, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a yellow glass, 98mg. LRMS: m/z 833 [M+H]⁺.

Preparation 11

tert-Butyl [2-(4-[(3E)-4-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]but-3-en-1-yl]oxy)phenyl]ethyl]carbamate



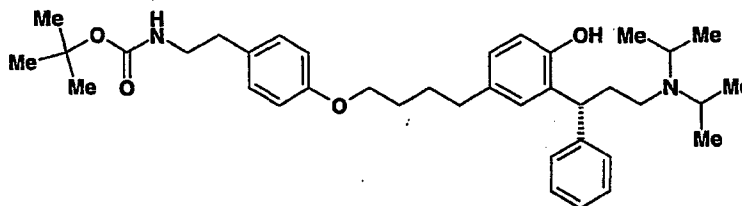
- 20 tert-butyl [2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamate (Prepared according to Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 1074, 1g, 4.2mmol) was dissolved in dimethylformamide (8ml) and potassium carbonate (698mg, 5.1mmol) was added, followed by 4-bromobut-1-ene (0.51ml, 5.1mmol) and the mixture was heated to 60°C. After 5 hours cooled to room temperature, then a further portion of potassium carbonate (698mg, 5.1mmol) and 4-bromobut-1-ene (0.51ml, 5.1mmol) were added and the mixture reheated to 60°C. After 18 hours cooled to room temperature, then a further portion of potassium carbonate (698mg, 5.1mmol) and 4-bromobut-1-ene (0.51ml, 5.1mmol) were added and the mixture reheated to 60°C. After a further 5 hours

58

- cooled to room temperature, then a further portion of potassium carbonate (350mg, 2.5mmol) and 4-bromobut-1-ene (0.25ml, 2.5mmol) were added and the mixture reheated to 60°C. Left to stir over night then cooled to room temperature, water added and extracted with ethyl acetate, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was purified by
- 5 column chromatography on silica gel eluting with pentane/ethyl acetate (80/20 by volume). The above reaction was repeated to yield 1.1g of intermediate, which was dissolved in acetonitrile (10ml), (3R)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromophenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Prepared according to WO9411337, 1.2g, 2.5mmol), tris(2-methylphenyl)phosphine (760mg, 2.5mmol) and diisopropyl ethylamine (0.87ml, 4.99mmol) were added and the mixture degassed
- 10 with a stream of argon gas. Palladium diacetate (280mg, 1.25mmol) was added and the mixture was heated to 90°C. After 5 hours, cooled to room temperature and left to stir over night. The mixture was filtered through Arbocel™ and the solvent removed *in vacuo*. Water was added and extracted with ethyl acetate the organic layer separated and dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was purified by column chromatography on silica gel
- 15 eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 96/4/0.4 by volume) to yield the title compound as a colourless gum, 1.45g.
- LRMS: m/z 691 [M+H]⁺.

Preparation 12

- 20 tert-Butyl [2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl]carbamate

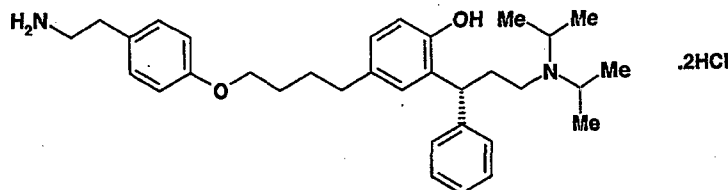


- tert-butyl [2-(4-[(3E)-4-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl}but-en-1-yl]oxy)phenyl]ethyl]carbamate (Preparation 11, 725mg, 1.05mmol) was dissolved in ethanol
- 25 (10ml), palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 181mg, 0.25mmol) then ammonium formate (529mg, 8.39mmol) was added and heated to 80°C for 5 minutes then stirred at 75°C for 1 hour. Reaction was cooled to room temperature and the mixture was filtered through Arbocel™ and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (97/3/0.3 to
- 30 94/6/0.6 by volume) to yield the title compound as a white foam, 460mg.
- LRMS: m/z 603 [M+H]⁺.

Preparation 13

- 4-[4-[4-(2-Aminoethyl)phenoxy]butyl]-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol bis
- 35 hydrochloride salt

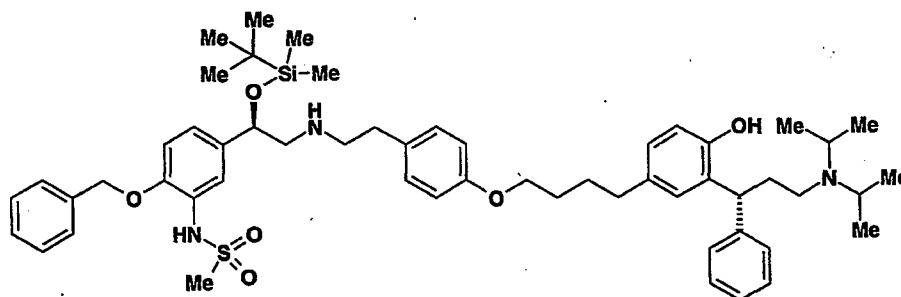
59



- tert-butyl {2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl}carbamate (Preparation 12, 450mg, 0.75mmol) was dissolved in dichloromethane (10ml), hydrogen chloride (2M in diethyl ether, 6ml, 12mmol) was added followed by ethanol (1ml). After 3 days, solvents removed in vacuo to furnish the title compound as a yellow foam, 420mg. LRMS: m/z 503 [M(free base)+H]⁺.

Preparation 14

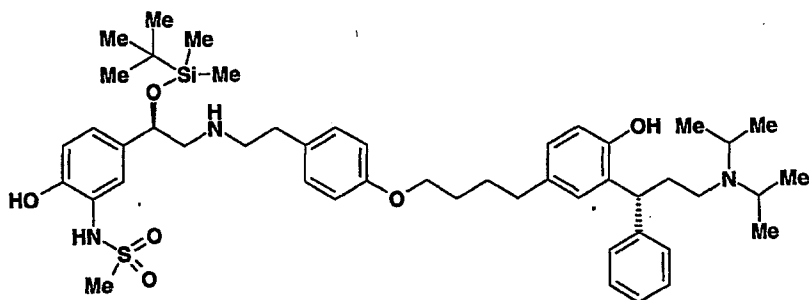
- N-{2-(Benzyloxy)-5-[(1R)-1-{tert-butyl(dimethyl)silyloxy}-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino)ethyl]phenyl}methanesulfonamide



- 4-[4-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]butyl]-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol bis hydrochloride salt (Preparation 13, 420mg, 0.73mmol), N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy]oxy)ethyl]phenyl}methanesulfonamide (Prepared according to WO2005/080324, 375mg, 0.73mmol), sodium hydrogen carbonate (245mg, 2.92mmol) and potassium iodide (121mg, 0.73mmol) were added to acetonitrile (15ml) and heated to 90°C for 30 minutes and left at room temperature for 48 hours, water was added and extracted with ethyl acetate, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (97/3/0.3 to 92/8/0.8 by volume) to furnish the title compound as a white foam, 207mg. LRMS: m/z 937 [M+H]⁺.

Preparation 15

- N-{5-[(1R)-1-{tert-Butyl(dimethyl)silyloxy}-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide



N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-

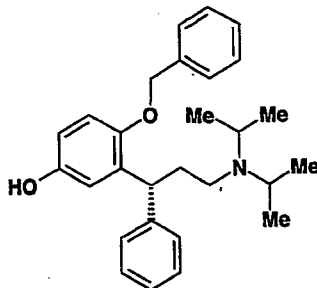
(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-

hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]phenyl}methanesulfonamide (Preparation 14, 200mg, 0.2mmol), and palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 50mg, 0.07mmol) were dissolved in ethanol (5ml), then ammonium formate (74mg, 1.2mmol) was added and heated to 80°C for 5 minutes then stirred at 75°C for 1 hour. Reaction was cooled to room temperature and the mixture was filtered through Arbocel™ and the solvent removed *in vacuo* to yield the title compound as a white foam, 190mg.

10 LRMS: m/z 847 [M+H]⁺.

Preparation 16

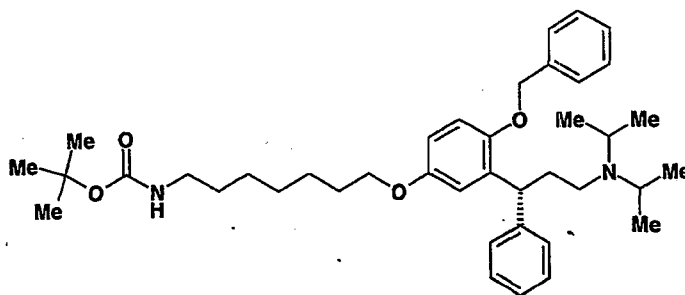
4-(Benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol



- 15 4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]benzaldehyde (Prepared according to WO2005012227, 1g, 2.32mmol) was dissolved in methanol (40ml), sulphuric acid (2M, 6ml) then hydrogen peroxide (30% by weight in water, 2ml) was added, and the reaction mixture was allowed to stir over night. The mixture was partitioned between water and diethyl ether, the organic layer was separated, washed with saturated sodium sulfite solution, dried (magnesium sulphate), filtered and the solvent removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (24/1/0.1 to 23/2/0.2 by volume) to furnish the title compound as a buff foam, 560mg.
- 20 LRMS: m/z 418 [M+H]⁺.

25 Preparation 17

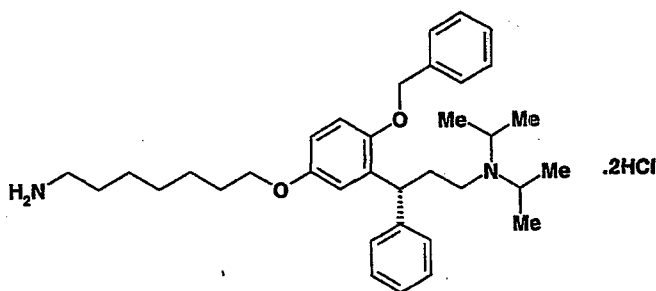
Di-tert-butyl (7-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenoxy}heptyl)imidodicarbonate



- 4-(Benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol (Preparation 16, 150mg, 0.36mmol) was dissolved in dimethylformamide (2ml), caesium carbonate (140mg, 0.43mmol) was added and stirred at room temperature for 30 minutes. tert-Butyl (7-bromoheptyl)carbamate (Prepared according to J. Med. Chem., 1994, 137, p2537-2551; 170mg, 0.43mmol), dissolved in dimethylformamide (1ml), was added and heated to 70°C. After 2.5 hours caesium carbonate (70mg, 0.22mmol) was added and after a further 10 minutes tert-butyl (7-bromoheptyl)carbamate (70mg, 0.18mmol) was added. After 1 hour caesium carbonate (20mg, 0.06mmol) and tert-butyl (7-bromoheptyl)carbamate (35mg, 0.09mmol) were added and after 1 hour at 70°C the mixture was cooled to room temperature and stirred for 3 days before the addition of water and brine were added, the mixture extracted with ethyl acetate, dried (magnesium sulphate), filtered and the solvents removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a colourless gum, 220mg. LRMS: m/z 731 [M+H]⁺.

Preparation 18

- 20 7-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenoxy}heptan-1-amine bis hydrochloride salt



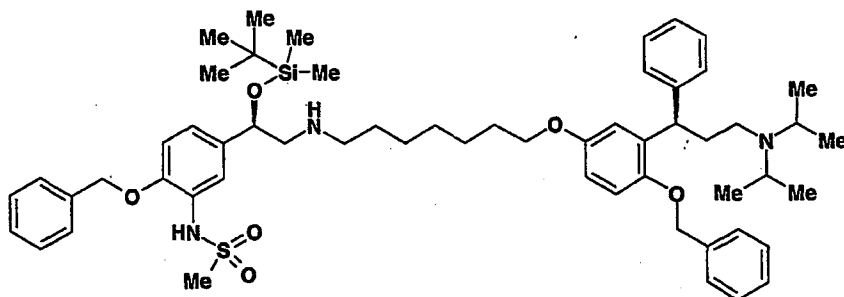
- Di-tert-butyl (7-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenoxy}heptyl) imidodicarbonate (Preparation 17, 220mg, 0.30mmol) was dissolved in dichloromethane (6ml) then hydrogen chloride (2M solution in diethyl ether, 6ml, 12mmol) was added and after 30

minutes, ethanol (1ml) was added and left over night. The solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as a pale brown foam, 190mg.

LRMS: m/z 531 $[M(\text{free base})+H]^+$.

5 Preparation 19

N-{2-(Benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(7-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenoxy}heptyl)amino]-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl}methanesulfonamide



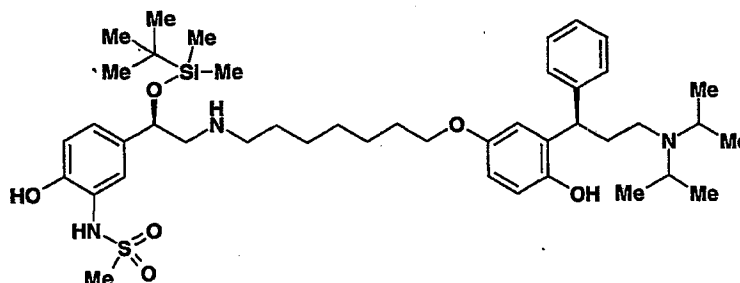
- 7-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenoxy}heptan-1-amine bis
 10 hydrochloride salt (Preparation 18, 190mg, 0.31mmol), N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-
 {tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl}methanesulfonamide (Prepared according to
 WO2005/080324, 161mg, 0.32mmol), sodium hydrogen carbonate (106mg, 1.26mmol) and
 potassium iodide (52mg, 0.32mmol) were added to acetonitrile (5ml) and heated to 90°C for 24
 15 hours, then left at room temperature over night, water and brine were added and extracted with
 ethyl acetate, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was
 purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880
 ammonia (98/2/0.2 to 92/8/0.8 by volume) to furnish the title compound as a colourless gum,
 100mg.

LRMS: m/z 965 $[M+H]^+$.

20

Preparation 20

N-(5-{(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenoxy}heptyl)amino]ethyl}-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide



- 25 N-{2-(Benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(7-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenoxy}heptyl)amino]-1-[(tert-

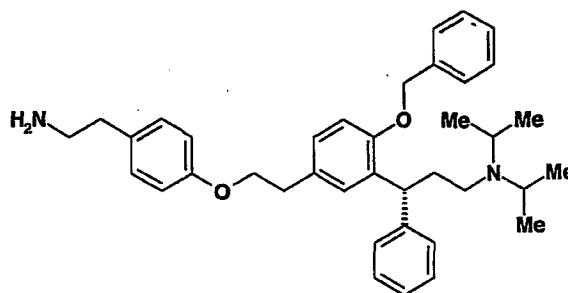


- butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanesulfonamide (Preparation 19, 96mg, 0.10mmol) and palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 25mg, 0.04mmol) were dissolved in ethanol (3ml), then ammonium formate (69mg, 1.1mmol) was added and heated to 80°C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and the mixture was filtered through ArbocelTM and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (containing a trace of methanol) and washed with water (brine was added to aid in the separation), the organic layer was dried (magnesium sulphate), filtered, and the solvents removed *in vacuo* to yield the title compound as a white foam, 68mg.
- LRMS: m/z 785 [M+H]⁺.

10

Preparation 21

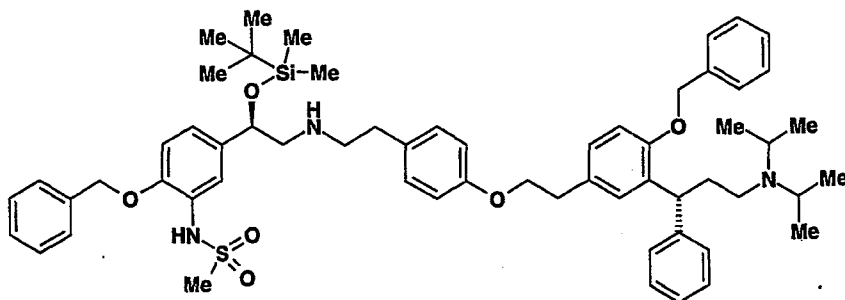
(3R)-3-[5-[2-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine



- 15 2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethanol (Prepared according to WO9843942, 390mg, 0.88mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (6ml), triphenylphosphine (344mg, 1.31mmol) then di-tert-butyl (E)-diazene-1,2-dicarboxylate (265mg, 1.31mmol) was added and the mixture was stirred for 20 minutes. tert-butyl [2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamate (Prepared according to WO2004/020415, 311mg, 1.31mmol)
- 20 was then added and the reaction was stirred over night. Hydrogen chloride (4M in diethyl ether, 5ml) was added and left to stir for 3 days, then hydrochloric acid (2M, 5ml) was added and after 1 hour the mixture was washed with diethyl ether, basified with 2N sodium hydroxide, extracted with diethyl ether, dried (magnesium sulphate), filtered and the solvents removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with
- 25 dichloromethane:methanol:880 ammonia (242/8/0.8 to 95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a colourless oil, 100mg.
- LRMS: m/z 566 [M+H]⁺.

Preparation 22

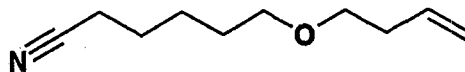
- 30 N-[2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanesulfonamide



- (3R)-3-[5-{2-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl}-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Preparation 21, 95mg, 0.17mmol), N-[2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanesulfonamide (WO2005/080324, 86mg, 0.17mmol), sodium hydrogen carbonate (42mg, 0.51mmol) and potassium iodide (28mg, 0.17mmol) were added to acetonitrile (2.5ml) and heated to reflux for 24 hours, then cooled to room temperature and the solvents removed *in vacuo*, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (242/8/0.8 to 95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a white foam, 78mg.
- 10 LRMS: m/z 999 [M+H]⁺.

Preparation 23

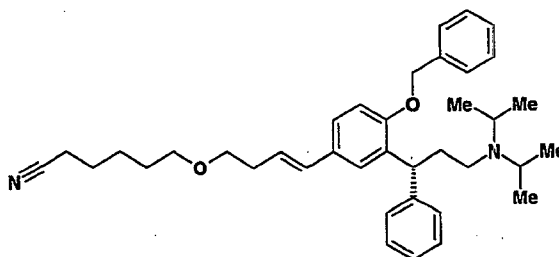
6-(But-3-en-1-yloxy)hexanenitrile



- 15 6-Bromocapronitrile (1.19ml, 9.00mmol) and 3-buten-1-ol (946ul, 11.0mmol) were added to a stirred solution of potassium hydroxide (6.16g, 110mmol) and tetra-butylammonium bromide (434mg, 1.35mmol) in water (6ml) and dichloromethane (2ml). The reaction was stirred at room temperature for 4 days and then washed with diethyl ether (2x50ml). The combined organics were washed with water (3x30ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a colourless oil, 1.48g.
- 20 LRMS: m/z 168 [M+H]⁺.

Preparation 24

- 25 6-[(3E)-4-[4-(Benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]but-3-en-1-yloxy]hexanenitrile

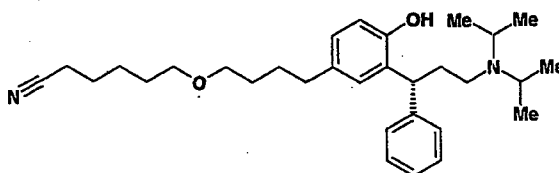


(3R)-3-[2-(Benzyloxy)-5-bromophenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (WO9411337, 1.21g, 2.50mmol) was dissolved in acetonitrile (8ml) and 6-(but-3-en-1-yloxy)hexanenitrile (Preparation 23, 708mg, 4.20mmol), diisopropylethylamine (0.64ml, 3.75mmol), palladium acetate (54mg, 0.25mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (145mg, 0.25mmol) were added. The stirred reaction was heated at 90°C, under a nitrogen atmosphere, for 12 hours, cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (50ml) and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50ml), brine (50ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as an oil, 960mg.

LRMS: m/z 567 [M+H]⁺.

Preparation 25

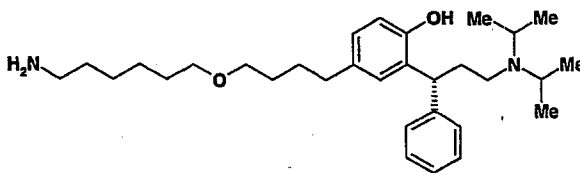
6-(4-{3-[(1R)-3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)hexanenitrile



15 6-[[[(3E)-4-{4-(Benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl}but-3-en-1-yl]oxy]hexanenitrile (Preparation 24, 935mg, 1.65mmol) was dissolved in ethanol (20ml) and ammonium formate (1.90g, 30.0mmol) and 10% palladium hydroxide on carbon (190mg) added. The reaction was heated under reflux for 1 hour, cooled to room temperature and the reaction
20 filtered through Arbocel™, the filtrate solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as a colourless oil, 783mg.
LRMS: m/z 479 $[M+H]^+$.

Preparation 26

25 4-{4-[(6-Aminohexyl)oxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol



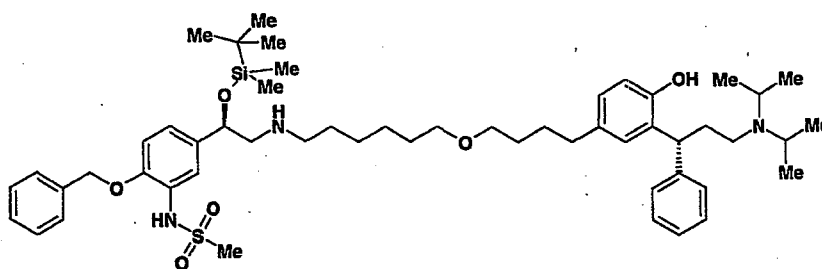
6-(4-{3-[(1R)-3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)hexanenitrile (Preparation 25, 783mg, 1.64mmol) was dissolved in ethanol (20ml) and Raney nickel (100mg) added. The reaction was hydrogenated under 60psi at 40°C for 18 hours, cooled to room temperature and the reaction filtered through Arbocel™ and the filtrate solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with

dichloromethane:methanol:880 ammonia (90/10/1.0 by volume) to furnish the title compound, 506mg.

LRMS: m/z 481 $[M+H]^+$.

5 Preparation 27

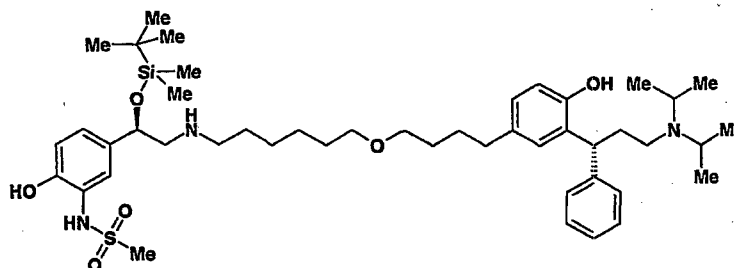
N-{2-(Benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)butoxy]hexyl]amino}ethyl]phenyl]methanesulfonamide



- 4-{4-[(6-Aminoethyl)oxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol (Preparation 26, 153mg, 0.32mmol) and N-(2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl]methanesulfonamide (Prepared according to WO2005/080324, 155mg, 0.32mmol), potassium iodide (10mg) and sodium hydrogen carbonate (104mg, 1.23mmol) were heated in propionitrile (3ml) at 90°C for 24 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (30ml), washed with aqueous saturated sodium hydrogen carbonate (30ml), water (30ml), brine (30ml) and dried (magnesium sulphate). The solvent was removed *in vacuo* and the oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (85/15/1.5 by volume) to furnish the title compound as a yellow oil, 130mg.
- LRMS (ES) : m/z 917 $[M+H]^+$.

Preparation 28

N-{5-[(1R)-1-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)butoxy]hexyl]amino}ethyl]-2-hydroxyphenyl]methanesulfonamide



25

N-(2-(Benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)butoxy]hexyl]amino}ethyl]phenyl]methanesulfonamide (Preparation 27, 530mg, 0.55mmol) was dissolved in ethanol and ammonium formate (700mg,

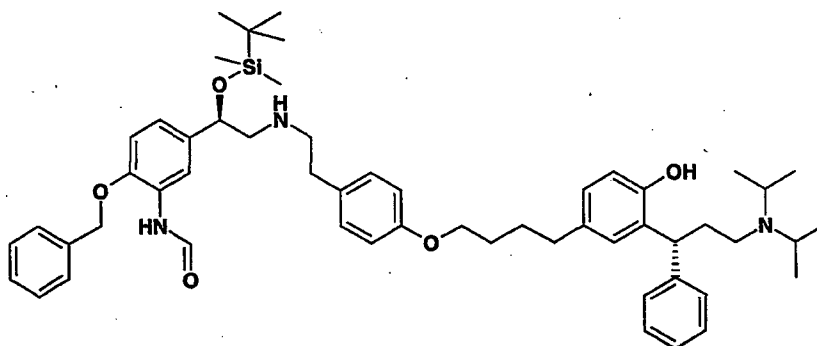
10.9mmol) and 10% palladium hydroxide on carbon (100mg) was added. The reaction was heated under reflux for 12 hours, cooled to room temperature and further ammonium formate (600mg, 9.37mmol) and 10% palladium hydroxide on carbon (60mg) added. The reaction was heated under reflux for 3 hours, cooled to room temperature and further 10% palladium hydroxide on carbon (60mg) added. The reaction was heated under reflux for 3 hours, cooled to room temperature and filtered through Arbocel™. The filtrate solvent was removed *in vacuo* and the oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (80/20/2.0 by volume) to furnish the title compound as a yellow oil, 420mg.

10 LRMS (ES) : m/z 827 $[M+H]^+$.

Preparation 29

N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(4-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]phenyl}formamide

15 phenyl}formamide



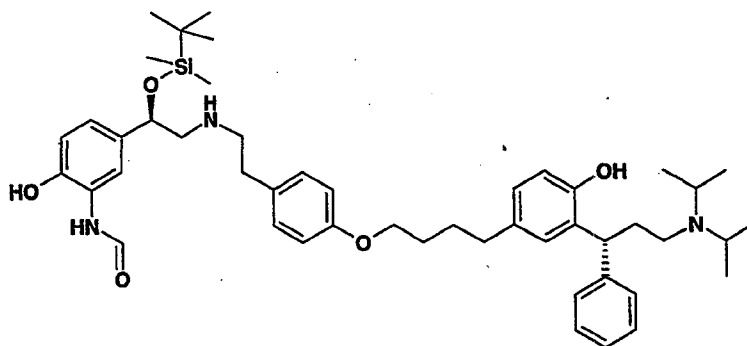
N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl}formamide (Prepared according to US2005/215590, 500mg, 1.1mmol), 4-[4-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]butyl]-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol bis hydrochloride salt (Preparation 13, 745mg, 1.3mmol), sodium hydrogen carbonate (550mg, 6.5mmol) and potassium iodide (50mg, 0.30mmol) were added to propionitrile (8ml) and heated to 90°C and left to stir overnight. Further 4-[4-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]butyl]-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol (Preparation 13, 50mg, 0.087mmol) was then added and mixture stirred at 90°C for further 24 hours. After cooling, ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate were added, organics separated and washed with more saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, then brine and then dried (magnesium sulphate) and solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (96:4:0.4 to 92:8:0.8 by volume) to furnish the title compound as an oil, 400mg.

30 LRMS: m/z 887 $[M+H]^+$.

58

Preparation 30

N-{5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl]formamide

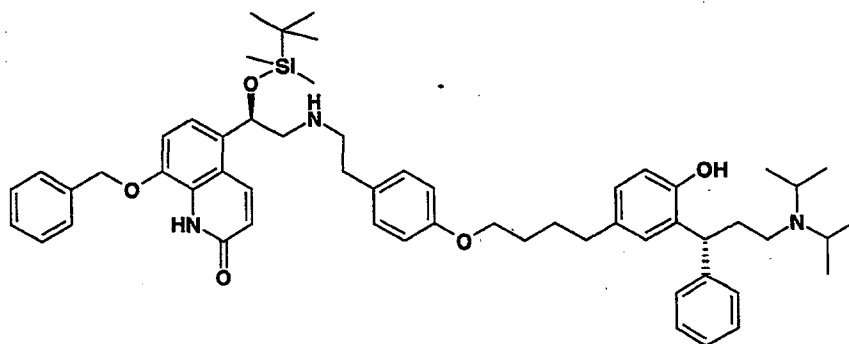


- 5 N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]phenyl} formamide (Preparation 29, 400mg, 0.45mmol), ammonium formate (570mg, 9.0mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (60mg) were mixed in methanol (8ml) and stirred at 70°C for 1 hour under nitrogen. Further ammonium formate (500mg, 7.9mmol) and 20% palladium
- 10 hydroxide on carbon (50mg) were then added and heating continued at 70°C for further 1 hour. Reaction mixture was then cooled and filtered, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (8ml) and ammonium formate (500mg, 7.9mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (50mg) were added and stirred at 70°C for 1
- 15 hour under nitrogen. Reaction mixture was then cooled and filtered, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (25ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (25ml). Organics were separated and washed with brine (15ml), dried (magnesium sulphate) and solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as a yellow solid, 280mg.
- LRMS: m/z 797 [M+H]⁺.

20

Preparation 31

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one



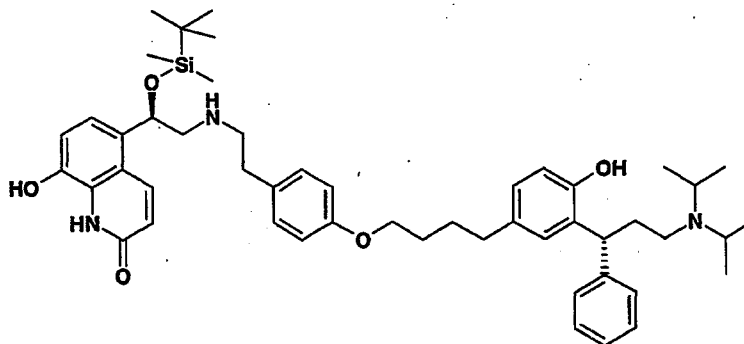
69

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (Prepared according to WO2005/092861, 530mg, 1.1mmol), 4-{4-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol bis hydrochloride salt (Preparation 13, 650mg, 1.3mmol), sodium hydrogen carbonate (550mg, 6.5mmol) and potassium iodide (50mg, 0.30mmol) were added to propionitrile (8ml) and heated to 90°C and left to stir overnight. After cooling, ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate were added, organics separated and washed with more saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, then brine and then dried (magnesium sulphate) and solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100/0/0 to 94/6/0.6 by volume) to furnish the title compound as an oil, 406mg.

LRMS: m/z 911 [M+H]⁺.

Preparation 32

5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one

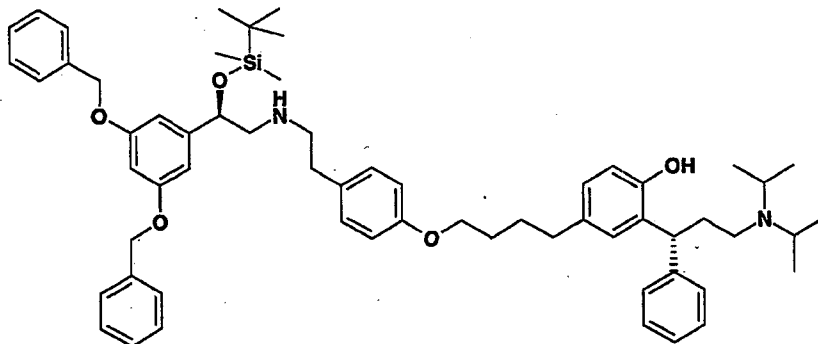


8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one (Preparation 31, 406mg, 0.45mmol), ammonium formate (560mg, 9.0mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (60mg) were mixed in methanol (8ml) and stirred at 70°C for 1 hour under nitrogen. Further ammonium formate (300mg, 4.8mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (30mg) were then added and heating continued at 70°C for further 1 hour. Reaction mixture was then cooled and filtered, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (8ml) and ammonium formate (560mg, 8.9mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (60mg) were added and stirred at 70°C for 1 hour under nitrogen. Reaction mixture was then cooled and filtered, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo*. Residue was dissolved in ethyl acetate (25ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (25ml). Organics were separated and washed with brine (15ml), dried (magnesium sulphate) and solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as a yellow solid, 305mg.

LRMS: m/z 821 [M+H]⁺.

Preparation 33

4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino)ethyl]phenoxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol



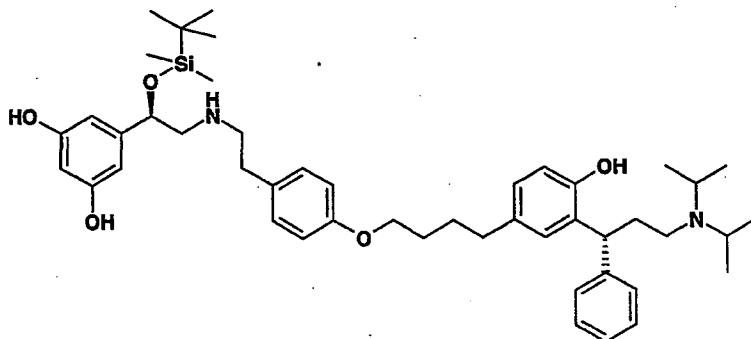
5

10 CC(C)[C@H](c1ccccc1)CC[C@H](c2cc(O)ccc2OCCCCOc3ccc(cc3)CCNCC[C@@H](C(C)(C)O)C(C)(C)O)C(C)(C)O (Prepared according to US2005/222128, 570mg, 1.1mmol), 4-{4-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol bis hydrochloride salt (Preparation 13, 746mg, 1.3mmol), sodium hydrogen carbonate (544mg, 6.48mmol) and potassium iodide (50mg, 0.30mmol) were added to propionitrile (8ml) and heated to 90°C and left to stir overnight. After cooling, ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate were added, organics separated and washed with more saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, then brine and then dried (magnesium sulphate) and solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 to 94:6:0.6 by volume) to furnish the title compound as a yellow oil, 720mg.

15 LRMS: m/z 950 [M+H]⁺.

Preparation 34

20 5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(4-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]benzene-1,3-diol



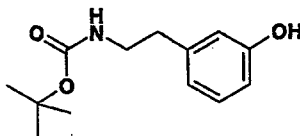
4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino)ethyl]phenoxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol (Preparation 33, 720mg, 0.76mmol), ammonium formate (960mg,

af

- 15.0mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (110mg) were mixed in methanol (8ml) and stirred at 70°C for 1 hour under nitrogen. Further ammonium formate (300mg, 4.75mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (30mg) were then added and heating continued at 70°C for further 1 hour. Reaction mixture was then cooled and filtered, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (8ml) and ammonium formate (900mg, 14mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (100mg) were added and stirred at 70°C for 1 hour under nitrogen. Reaction mixture was then cooled and filtered, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (25ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (25ml). Organics were separated and washed with brine (15ml), dried (magnesium sulphate) and solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as an off-white foam, 555mg.
- LRMS: m/z 770 [M+H]⁺.

Preparation 35

- 15 tert-butyl [2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]carbamate

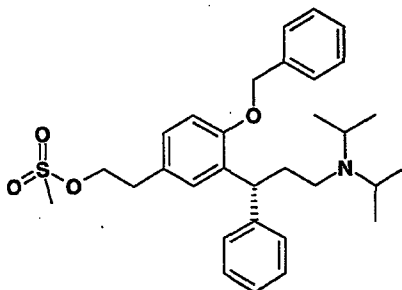


- 3-(2-aminoethyl)phenol hydrochloride (3g, 17.3mmol) and triethylamine (6.02ml, 43.2mmol) dissolved in water (15ml) and 1,4-dioxan (45ml) and di-tert-butyl dicarbonate (4.52g, 1.20mmol) added. Mixture stirred at room temperature for 2 days. Diethyl ether (100ml) and hydrogen chloride (2M in water, 100ml) were then added and organics separated and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (100ml), then brine (100ml) then dried (magnesium sulphate) and the solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as a clear gum, 4.42g.
- LRMS: m/z 260 [M+Na]⁺.

25

Preparation 36

- 2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethyl methanesulfonate



- 2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethanol (Prepared according to WO1998/43942, 1.0g, 2.25mmol) was dissolved in dichloromethane (20ml) and
- 30

N,N-diisopropyl ethylamine (1.8ml, 10mmol) added. The solution was then cooled to 0°C and methanesulphonyl chloride (0.42ml, 5.4mmol) was added. After stirring for 2 hours at 0°C the mixture was diluted with dichloromethane (20ml) and washed with water (50ml), brine (50ml) and then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield the title

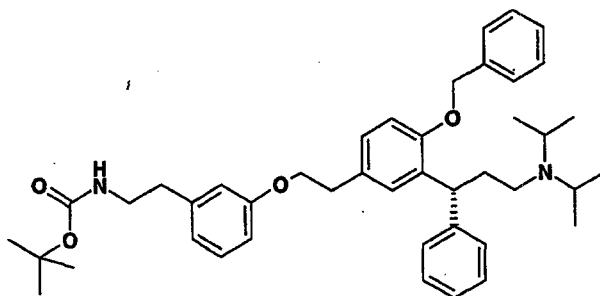
5 compound as a yellow oil, 1.56g.

LRMS: m/z 524 [M+H]⁺.

Preparation 37

tert-butyl {2-[3-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-

10 phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl}carbamate



tert-butyl [2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]carbamate (Preparation 35, 1.7g, 5.96mmol), potassium carbonate (1.65g, 11.9mmol), potassium iodide (5.0g, 0.03mmol) and 2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethyl methanesulfonate (Preparation 36, 1.56g, 2.98mmol) were stirred in dimethylformamide (20ml) and stirred at 60°C overnight. After cooling, water (250ml) and diethyl ether (250ml) were added, organics separated and washed with water (100ml x 3), brine (150ml) then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*.

The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100/0/0 to 90/10/1.0 by volume) to furnish the title

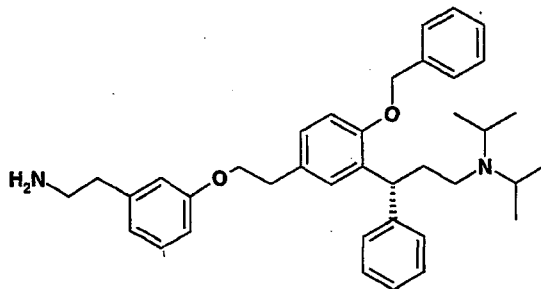
20 compound as an oil, 1.3g.

LRMS: m/z 666 [M+H]⁺.

Preparation 38

(3R)-3-[5-[2-[3-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-

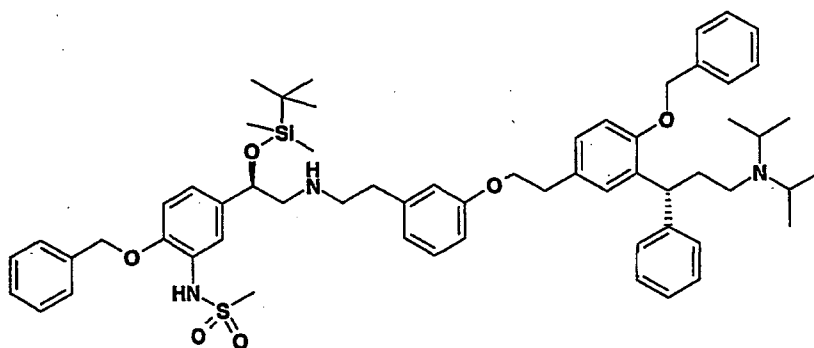
25 phenylpropan-1-amine



- tert-butyl 2-[3-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl carbamate (Preparation 37, 1.3g, 2.0mmol) dissolved in dichloromethane (5ml) and hydrochloric acid (4M in dioxin) added. Mixture stirred at room temperature for 3 hours under nitrogen. Solvent was removed *in vacuo*, and residue dissolved in dichloromethane (100ml) and
- 5 aqueous sodium hydroxide (1M, 100ml), aqueous separated and extracted with dichloromethane (100ml). Combined organics were dried (magnesium sulphate) and the solvent was removed *in vacuo* to furnish the title compound as an oil, 880mg.
- LRMS: m/z 565 [M+H]⁺.

10 Preparation 39

N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[3-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl]methanesulfonamide

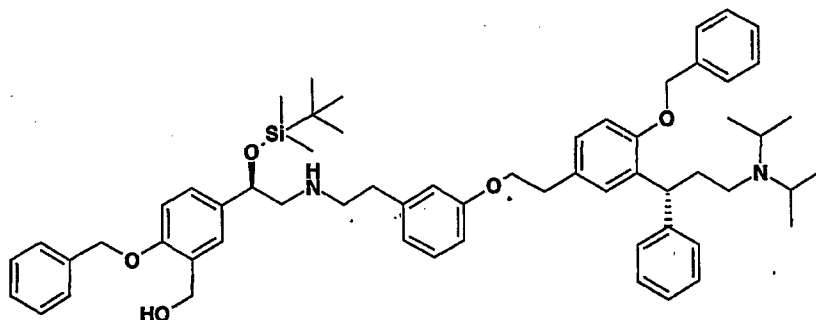


- 15 (3R)-3-[5-{2-[3-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl}-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Preparation 38, 340mg, 0.52mmol), potassium iodide (86mg, 0.52mmol), sodium hydrogen carbonate (175mg, 2.08mmol) and N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl]methanesulfonamide (Prepared according to WO2005/080324, 270mg, 0.52mmol) were added to propionitrile (5ml) and stirred at 100°C
- 20 under nitrogen overnight. Mixture was cooled and water (100ml) and ethyl acetate (100ml) were added. Organics were separated and washed with brine (100ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100/0/0 to 85/15/1.5 by volume) to furnish the title compound as a glass, 257mg.
- 25 LRMS: m/z 999 [M+H]⁺.

Preparation 40

2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[3-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl]methanol

30

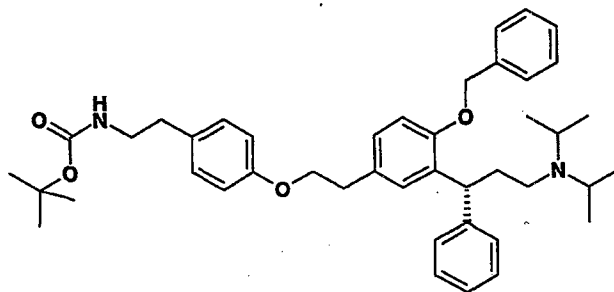


- (3R)-3-[5-{2-[3-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl}-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Preparation 38, 470mg, 0.72mmol), potassium iodide (120mg, 0.72mmol), sodium hydrogen carbonate (240mg, 2.9mmol) and {2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl}methanol (Prepared according to WO2004/032921, 325mg, 0.72mmol) were stirred in propionitrile at 100°C for 24 hours under nitrogen. After cooling to room temperature, water (100ml) and ethyl acetate (100ml) were added, organics separated and washed with brine (100ml), dried (magnesium sulphate) and solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100/0/0 to 85/15/1.5 by volume) to furnish the title compound as a brown glass, 450mg.

LRMS: m/z 935 $[M+H]^+$.

Preparation 41

- 15 tert-butyl {2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl}carbamate

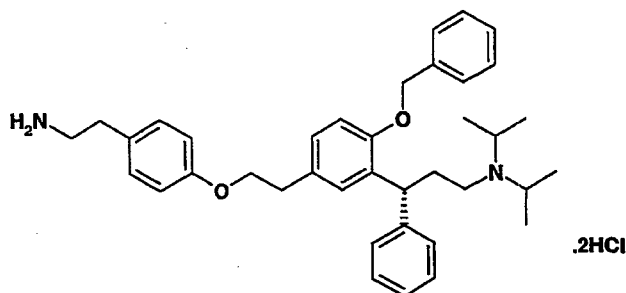


- tert-butyl [2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamate (Prepared according to WO1998/43942, 3.8g, 7.3mmol), potassium carbonate (2.6g, 8.0mmol), potassium iodide (1.1g, 7.3mmol) and 2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethyl methanesulfonate (preparation 36, 1.56g, 2.98mmol) were stirred in toluene (20ml) and stirred at 120°C overnight. After cooling, water (80ml) and ethyl acetate (80ml) were added, organics separated and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (40ml), brine (40ml) then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (99/1/0.1 to 90/10/1.0 by volume) to furnish the title compound as an oil, 3.4g.

LRMS: m/z 666 [M+H]⁺.

Preparation 42

- 5 (3R)-3-[5-[2-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine bis hydrochloride salt

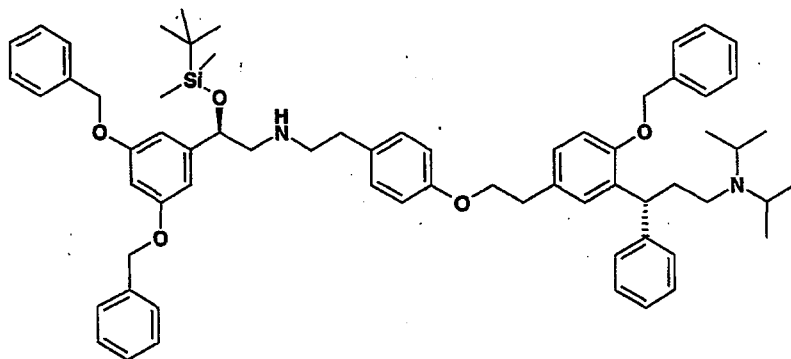


- 10 tert-butyl {2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl}carbamate (Preparation 41, 3.4g, 5.1mmol) was dissolved in dioxan (20ml) and treated with hydrochloric acid (4M in dioxan, 26ml). After stirring for 4 hours at room temperature the solvent was removed *in vacuo*. The residue was azeotroped twice from dichloromethane to yield the title compound as a brown solid, 3.

LRMS: m/z 565 [M+H]⁺.

Preparation 43

- 15 (3R)-3-[2-(benzyloxy)-5-[2-[4-(2-[(2R)-2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino]ethyl)phenoxy]ethyl]phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine



- 20 (3R)-3-[5-[2-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine bis hydrochloride salt (Preparation 42, 600mg, 0.94mmol), {(1R)-1-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-bromoethoxy}(tert-butyl)dimethylsilane (Prepared according to US2005/222128, 500mg, 0.94mmol), potassium iodide (160mg, 0.94mmol), sodium hydrogen carbonate (480mg, 5.65mmol) were added to propionitrile (10ml) and stirred at 100°C under nitrogen overnight. The mixture was cooled and water (75ml) and ethyl acetate (75ml) were added. Organics were separated and washed with brine (25ml), dried (magnesium sulphate)
- 25

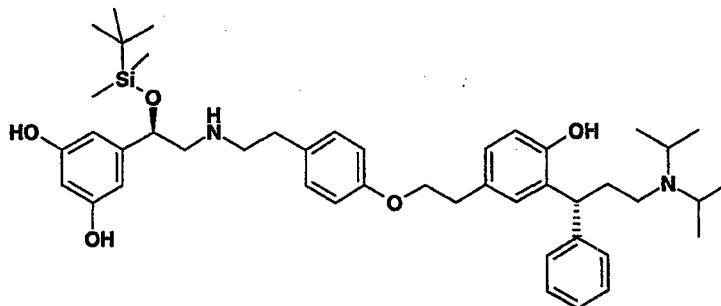
and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (99/1/0.1 to 90/10/1 by volume) to furnish the title compound as a gum, 346mg.

LRMS: m/z 1012 $[M+H]^+$.

5

Preparation 44

5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)ethoxy]phenyl]ethyl]amino)ethyl]benzene-1,3-diol



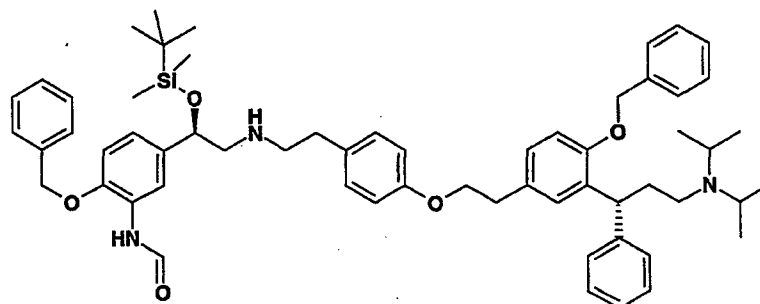
- 10 (3R)-3-[2-(benzyloxy)-5-[2-[4-(2-[(2R)-2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)ethyl]amino)ethyl]phenoxy]ethyl]phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Preparation 43, 346mg, 0.30mmol) was dissolved in methanol (30ml) and ammonium formate (380mg, 6.1mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (43mg) added. The stirred reaction was then heated at 90°C for 2 hours. After cooling to room temperature, mixture was
- 15 filtered and solvent removed *in vacuo*. The residue was then taken up in ethyl acetate (50ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50ml). The organics were separated, washed with brine then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield the title compound as a yellow glass, 174mg.

LRMS: m/z 742 $[M+H]^+$.

20

Preparation 45

N-[2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy]phenyl]ethyl]amino)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)ethyl]phenyl]formamide

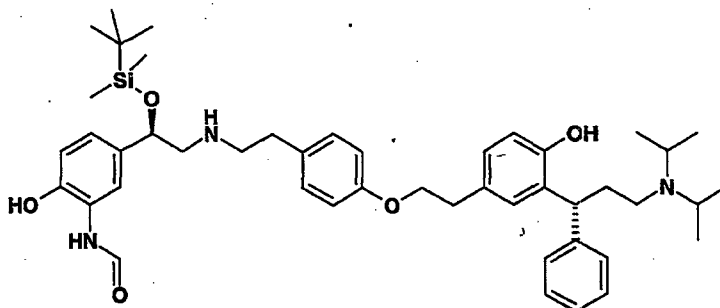


25

- N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl}formamide
(Prepared according to US2005/215590, 440mg, 0.95mmol) (3R)-3-[5-{2-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl}-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine bis hydrochloride salt (Preparation 42, 600mg, 0.95mmol) potassium iodide (160mg, 0.94mmol),
5 sodium hydrogen carbonate (480mg, 5.65mmol) were added to propionitrile (10ml) and stirred at 100°C under nitrogen for 24 hours. The mixture was cooled and water (75ml) and ethyl acetate (75ml) were added. Organics were separated and washed with brine, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (99/1/0.1 to
10 90/10/1 by volume) to furnish the title compound as a gum, 174mg.
LRMS: m/z 949 [M+H]⁺.

Preparation 46

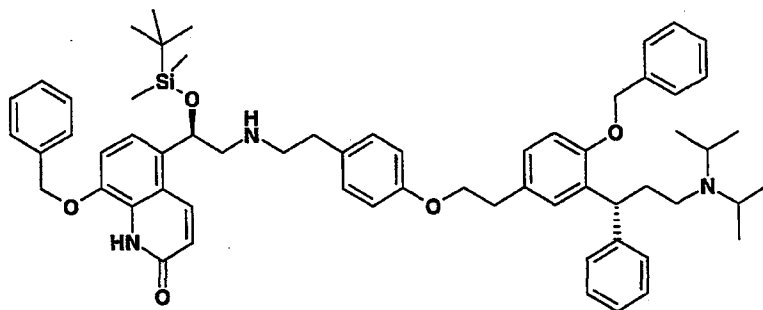
- N-{5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide
15



- N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl}formamide (Preparation 45, 174mg, 0.18mmol) was
20 dissolved in methanol (20ml) and ammonium formate (230mg, 3.7mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (26mg) added. The stirred reaction was then heated at 90°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the mixture was filtered and solvent removed *in vacuo*. The residue was then taken up in ethyl acetate (50ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50ml). The organics were separated, washed with brine then dried (magnesium
25 sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield the title compound as a yellow glass, 180mg.
LRMS: m/z 769 [M+H]⁺.

Preparation 47

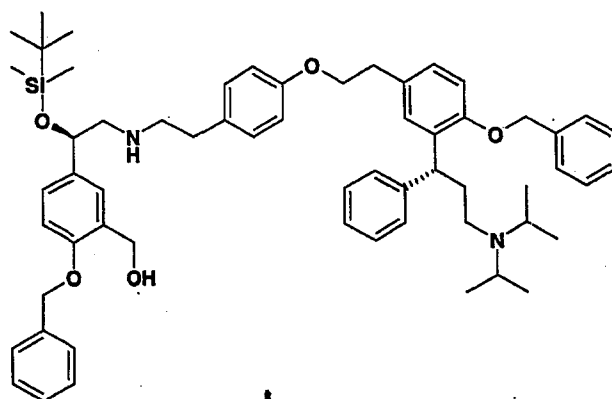
- 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one
30



- (3R)-3-[5-{2-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]ethyl}-2-(benzyloxy)phenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine bis hydrochloride salt (Preparation 42, 800mg, 1.25mmol), 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (Prepared according to WO2005/092861, 615mg, 1.25mmol), potassium iodide (210mg, 1.25mmol), sodium hydrogen carbonate (630mg, 7.5mmol) were added to propionitrile (15ml) and stirred at 100°C under nitrogen overnight. The mixture was cooled and water (100ml) and ethyl acetate (100ml) added. Organics were separated and washed with water (100ml) then brine (50ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100/0/0 to 90/10/1 by volume) to furnish the title compound as a gum, 297mg.
- LRMS: m/z 973 [M+H]⁺.

Preparation 48

- 15 {2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanol

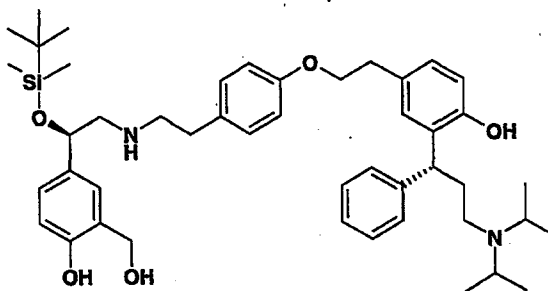


- 20 tert-butyl {2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]carbamate (Preparation 41, 830mg, 1.25mmol) was treated with hydrochloric acid (8ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) and stirred at room temperature overnight, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (8ml) and {2-(benzyloxy)-5-

- [(1R)-2-bromo-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanol (Sali patent, 560mg, 1.24mmol) and sodium hydrogen carbonate (368mg, 4.34mmol) added. Mixture heated to 85°C and stirred overnight. Reaction was cooled to room temperature and ethyl acetate and water added, the aqueous layer was separated and washed with ethyl acetate and the combined
 5 organics dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (92.5/7.5/1 by volume) to furnish the title compound as a gum, 280mg.
 LRMS: m/z 936 [M+H]⁺.

10 Preparation 49

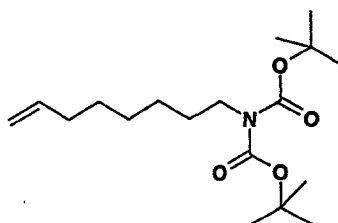
4-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl)amino]ethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol



- 15 {2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl)amino]-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl} methanol (Preparation 48, 280mg, 0.30mmol) was dissolved in ethanol (6ml) and palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 14mg, 0.02mmol) was added. The reaction was the hydrogenated under 40psi at room temperature for 18hours, cooled to room temperature and
 20 the reaction filtered through Celite™ and the filtrate solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a gum, 235mg.
 LRMS: m/z 756 [M+H]⁺.

Preparation 50

- 25 di-tert-butyl oct-7-en-1-ylimidodicarbonate

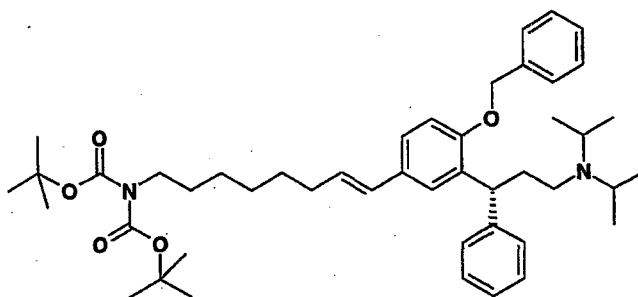


To a stirred suspension of sodium hydride (840mg of a 60% dispersion in oil, 21.0mmol) in *N,N*-dimethylformamide (40ml) was added in one portion di-*tert*-butyl iminodicarbamate (4.56g,

- 21.0mmol). After stirring for 40mins, 8-bromooct-1-ene (3.50ml, 21mmol) was added and mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in water and ethyl acetate. The organic layer was separated and washed with water then brine, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with diethyl ether:pentane (1/99 to 6/94 by volume) to furnish the title compound as a clear oil, 5.51g.

Preparation 51

- 10 di-tert-butyl [(7E)-8-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]oct-7-en-1-yl]imidodicarbonate

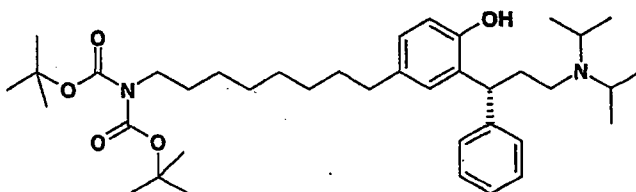


- 15 di-tert-butyl oct-7-en-1-ylimidodicarbonate (Preparation 48, 649mg, 1.98mmol), (3R)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromophenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Prepared according to WO1994/11337, 560mg, 1.16mmol), palladium diacetate (27mg, 0.12mmol), tris(2-methylphenyl)phosphine (73mg, 0.24mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.304ml, 1.75mmol) were added to acetonitrile (6ml) and the mixture was heated to 90°C and left to stir overnight under nitrogen. Mixture was cooled and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate were added. Organics separated and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, brine, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100/0/0 to 96/4/0.4 by volume) to furnish the title compound as a oil, 530mg.

LRMS: m/z 727 [M+H]⁺.

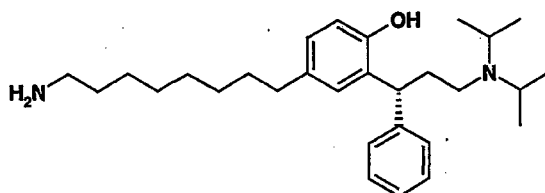
- 25 Preparation 52

di-tert-butyl (8-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]octyl)imidodicarbonate



61

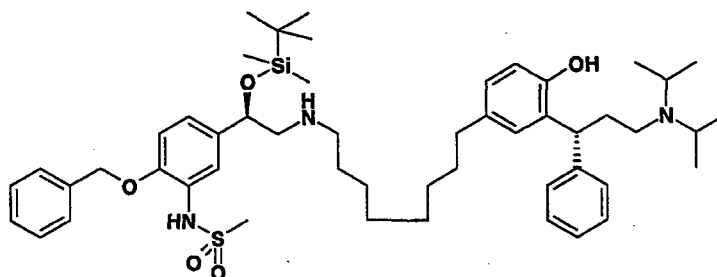
- di-tert-butyl [(7E)-8-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl}oct-7-en-1-yl]imidodicarbonate (Preparation 51, 530mg, 0.73mmol), palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 100mg, 0.14mmol) and ammonium formate (1.1g, 17mmol) were dissolved in ethanol (20ml) and heated to 70°C for 3 hours. Reaction mixture was cooled and filtered and the solvent removed *in vacuo* to yield the title compound as a clear oil, 340mg.
- LRMS: m/z 640 [M+H]⁺.

Preparation 534-(8-aminoctyl)-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol

10

- Di-tert-butyl (8-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}octyl)imidodicarbonate (Preparation 52, 340mg, 0.53mmol) was dissolved in dichloromethane (5ml) and hydrochloric acid (5.0ml of a 2M solution in diethyl ether) was added, and the mixture stirred overnight at room temperature. Solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in a mixture of ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. Organic layer was separated, dried (magnesium sulphate) and solvent removed *in vacuo* to yield the title compound as a yellow oil, 170mg.
- LRMS: m/z 439 [M+H]⁺.

20

Preparation 54N-[2-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}octyl)amino]ethyl]phenyl]methanesulfonamide

25

- 4-(8-aminoctyl)-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol (Preparation 53, 170mg, 0.39mmol) and N-[2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanesulfonamide (Prepared according to WO2005/080324, 191mg, 0.37mmol) were heated at 90°C in dimethylsulfoxide (0.5ml) overnight. Ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate were added and the organics separated, washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, brine, dried

82

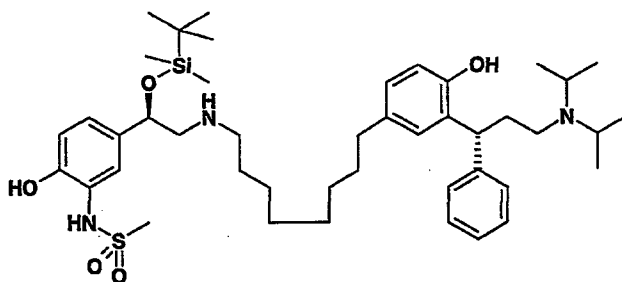
(magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (99/1/0.1 to 95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a yellow oil, 90mg.

LRMS: m/z 872 $[M+H]^+$.

5

Preparation 55

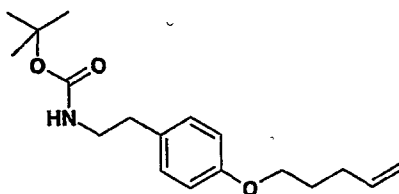
N-5-((1R)-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-((8-{3-((1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl)-4-hydroxyphenyl}octyl)amino)ethyl)-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide



- 10 N-2-(benzyloxy)-5-((1R)-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-((8-{3-((1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl)-4-hydroxyphenyl}octyl)amino)ethyl)phenyl)methanesulfonamide (Preparation 54, 90mg, 0.10mmol), ammonium formate (130mg, 2.0mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (20mg) were mixed in ethanol (3ml) and heated to 70°C overnight. Reaction mixture was then cooled and filtered. The filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 91/9/0.9 by volume) to furnish the title compound as a gum to furnish the title compound as a glass, 82mg.
- 15 LRMS: m/z 783 $[M+H]^+$.

20 Preparation 56

tert-butyl [2-[4-(pent-4-en-1-yloxy)phenyl]ethyl]carbamate

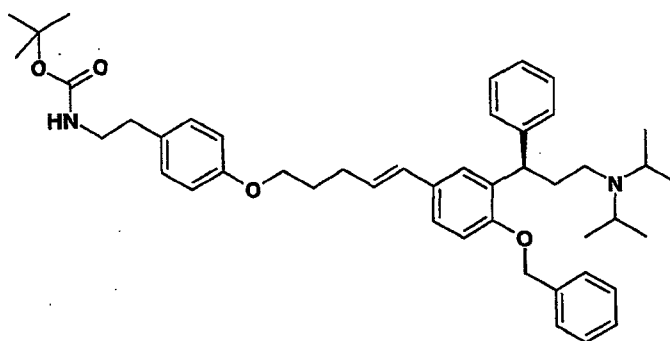


- 25 tert-butyl [2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]carbamate (Prepared according to Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 1074, 1.0g, 4.21 mmol) was dissolved in dimethylformamide (8ml) and potassium carbonate (1.2g, 8.4mmol) was added, followed 15 minutes later by 5-bromopent-1-ene (0.99ml, 8.4mmol), and the mixture stirred at 60°C overnight.
- After cooling to room temperature, water was added and extracted with diethyl ether, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, to yield the title compound as a white solid, 1.2g.

LRMS: m/z 328 [M+Na]⁺.

Preparation 57

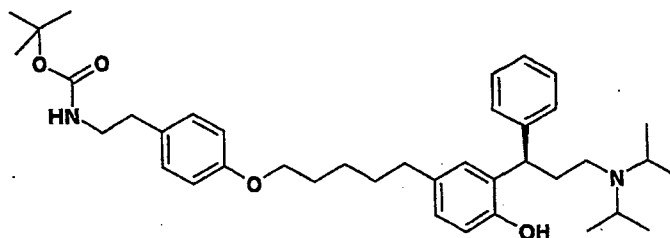
- 5 tert-butyl [2-(4-[(4E)-5-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl}pent-4-en-1-yl]oxy}phenyl)ethyl]carbamate



- 10 tert-butyl [2-(4-(pent-4-en-1-yloxy)phenyl)ethyl]carbamate (Preparation 56, 1.2g, 3.9mmol), (3R)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromophenyl]-N,N-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine (Prepared according to WO9411337, 1.9g, 3.9mmol), palladium acetate (90mg, 0.4mmol), tri(o-tolyl)phosphine (200mg, 0.8mmol), and diisopropylethylamine (1.0ml, 5.9mmol) were mixed in acetonitrile (12ml), degassed with argon and the heated to 90°C for 5 hours. The reaction was cooled to room temperature, filtered through Arbocel and solvent removed *in vacuo*. The residue was taken up in water and ethyl acetate, the organics were separated, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was purified by column chromatography on silica
- 15 gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 95/5/5 by volume) to furnish the title compound as a pale yellow foam, 2.5g.
- LRMS: m/z 705 [M+H]⁺.

Preparation 58

- 20 tert-butyl [2-(4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}pentyloxy}phenyl)ethyl]carbamate



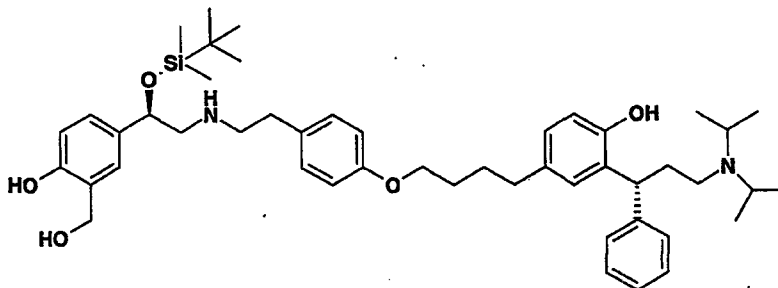
- 25 Tert-butyl [2-(4-[(4E)-5-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl}pent-4-en-1-yl]oxy}phenyl)ethyl]carbamate (Preparation 57, 2.5g, 3.5 mmol) was dissolved in ethanol (50ml) and palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 600mg, 0.84mmol) and ammonium formate (2.0g, 30mmol) were added and stirred at 90°C for 1 hour. Reaction was cooled and



- 4-{4-[4-(2-aminoethyl)phenoxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol tert-butyl {2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl}carbamate bis hydrochloride salt (Preparation 13, 1.30g, 2.26mmol), was dissolved in a mixture of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and dichloromethane. The organic layer was separated, dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in acetonitrile (10ml) and {2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl}methanol (Prepared according to WO2004/032921, 1.02mg, 2.26mmol), sodium hydrogen carbonate (570mg, 6.78mmol) were added, and heated to 85°C and stirred overnight. After cooling the solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in dichloromethane (30ml) and washed with water (2x20ml) then brine (20ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/1 to 90/10/1 by volume) to furnish the title compound as a gum, 388mg.
- 15 LRMS: m/z 874 [M+H]⁺.

Preparation 63

4-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol

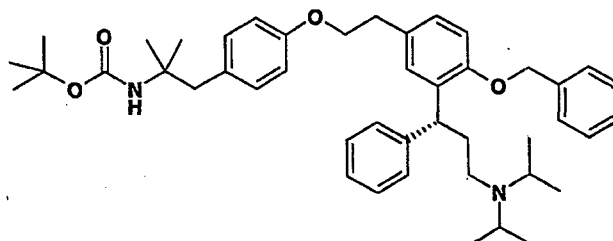


20

- 4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino)ethyl]phenoxy]butyl}-2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenol (Preparation 62, 388mg, 0.44mmol) was dissolved in ethanol (5ml) and ammonium formate (280mg, 4.44mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (58mg) added.
- 25 The stirred reaction was heated at 85°C for 18 hours. After cooling to room temperature, further ammonium formate (140mg, 2.22mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (20mg) were added and mixture stirred at 85°C for 3 hours. Reaction mixture was then cooled and filtered through Arbocel™, the filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a glass, 311mg.
- 30 LRMS: m/z 784 [M+H]⁺.

Preparation 64

tert-butyl [2-[4-(2-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]-11-dimethylethyl]carbamate



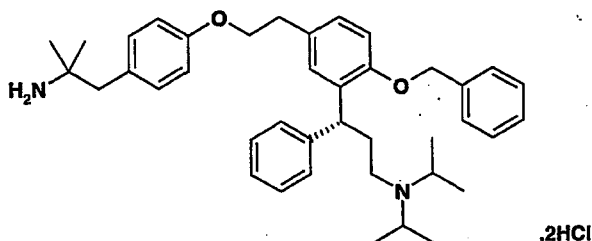
- 5 tert-butyl [2-(4-hydroxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]carbamate (Prepared according to WO1997/34905, 1.5g, 5.6mmol), caesium carbonate (2.9g, 9.0mmol), sodium iodide (670mg, 4.5mmol) and 2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethyl methanesulfonate (Preparation 36, 2.4g, 4.5mmol) were mixed in toluene (18ml) and stirred at
- 10 120°C overnight. After cooling, water (100ml) and ethyl acetate (100ml) were added, the aqueous layer was then separated and extracted with further ethyl acetate (100ml x 2). The combined organics were then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/1 by volume) the appropriate fractions were isolated and the solvent removed *in*
- 15 *vacuo*. The residue was dissolved in minimum volume of ethyl acetate and pentane (100ml) was added. The organics were then washed with aqueous NaOH (1N, 150ml x 2) then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield the title compound as an oil, 1.72g.

LRMS: m/z 694 [M+H]⁺.

20

Preparation 65

(3R)-3-[5-[2-[4-(2-amino-2-methylpropyl)phenoxy]ethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-NN-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine bis hydrochloride salt

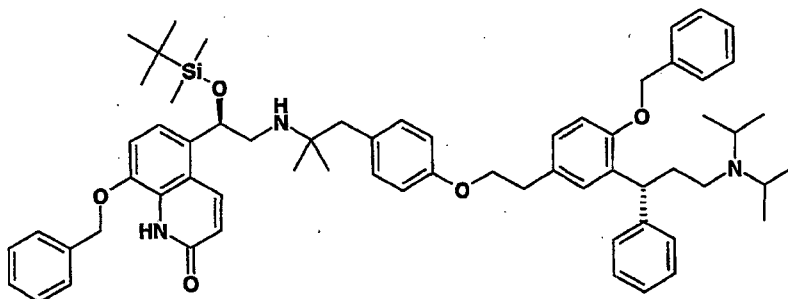


- 25 tert-butyl [2-[4-(2-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]-11-dimethylethyl]carbamate (Preparation 64, 1.72g, 2.48mmol) was treated with hydrochloric acid (4M in dioxan, 15ml). After stirring over night at room temperature the solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as a colourless foam, 1.60g
- LRMS: m/z 594 [M+H]⁺.

Preparation 66

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]-11-dimethylethyl]amino)-1-[(tert-

5 butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one

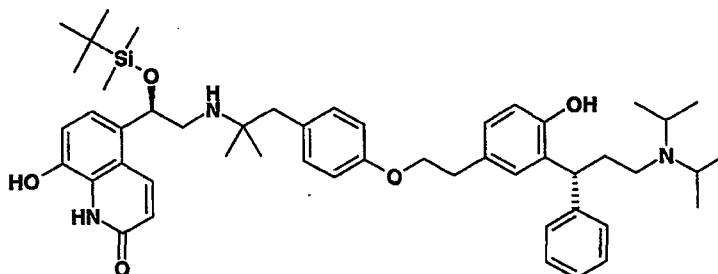


(3R)-3-[5-[2-[4-(2-amino-2-methylpropyl)phenoxy]ethyl]-2-(benzyloxy)phenyl]-NN-diisopropyl-3-phenylpropan-1-amine bis hydrochloride salt (Preparation 65, 550mg, 0.83mmol), 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (Prepared according to
 10 WO2005/092861, 405mg, 0.83mmol) and sodium hydrogen carbonate (244mg, 2.9mmol) were added to acetonitrile (6ml) and stirred at 90°C under nitrogen for 20 hours. The mixture was cooled and the solvent removed *in vacuo*. The residue was then partitioned between water (40ml) and dichloromethane (40ml), the layers separated and the aqueous layer extracted with further dichloromethane (40ml). The combined organics were dried (magnesium sulphate) and
 15 the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/0.5 to 80/20/2 by volume) to furnish the title compound as a gum, 100mg.

LRMS: m/z 999 [M-H]⁻.

20 Preparation 67

5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]-11-dimethylethyl]amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one

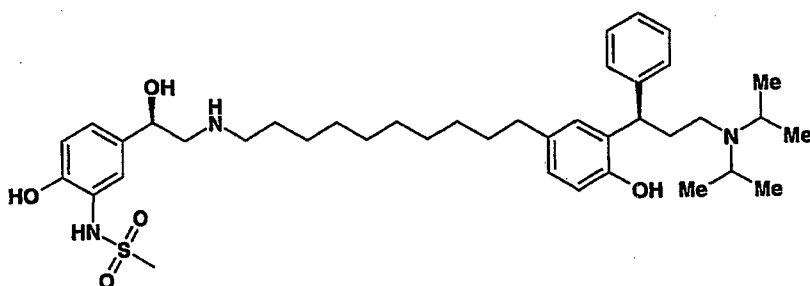


8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]-11-dimethylethyl]amino)-1-[(tert-
 25 butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (Preparation 66, 370mg, 0.37mmol), ammonium

- formate (234mg, 3.7mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (100mg) were mixed in ethanol (5ml) and heated to 85°C, under a nitrogen atmosphere, overnight. Reaction mixture was then cooled and filtered through Celite™ and the filtrate solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (97.5/2.5/0.25 to 95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a gum, 160mg.
- LRMS: m/z 821 [M+H]⁺.

Example 1

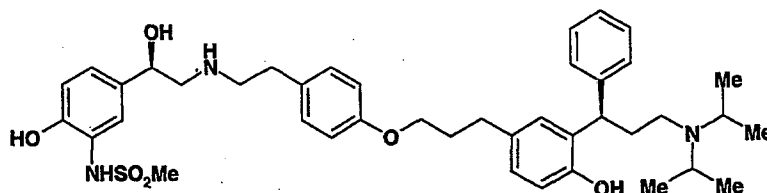
- 10 N-(5-((1R)-2-[(10-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}decyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide



- Palladium hydroxide (10% on carbon, 20mg) was added to a stirred solution of ammonium formate (344mg, 5.46mmol) and N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[[10-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl}dec-9-en-1-yl]amino]-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl}methanesulfonamide (Preparation 4, 90mg, 0.091mmol) in methanol (10ml) at room temperature. The reaction was heated under reflux for 1 hour, cooled to room temperature and filtered through Arbocel™. The filtrate was collected and the solvent removed *in vacuo* to yield N-(5-((1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(10-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}decyl)amino]ethyl)-2-hydroxyphenyl) methanesulfonamide as a mixture with residual ammonium formate. LRMS: m/z 811 [M+H]⁺. This mixture was dissolved in tetrahydrofuran (4ml) and methanol (2ml) and triethylaminetrihydrofluoride (88ul, 0.54mmol) was added in one portion at room temperature. The reaction was stirred for 12 hours and the solvent removed under reduced pressure, the residue was dissolved in methanol (10ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (80/20/2.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 35mg.
- LRMS: m/z 697 [M+H]⁺.

30 Example 2

N-{5-[(1R)-2-[(2-{4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}propoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide



N-{5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-((2-[4-(3-{[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]propoxy)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2-

hydroxyphenyl]methanesulfonamide (Preparation 10, 98mg, 0.11mmol) was dissolved in

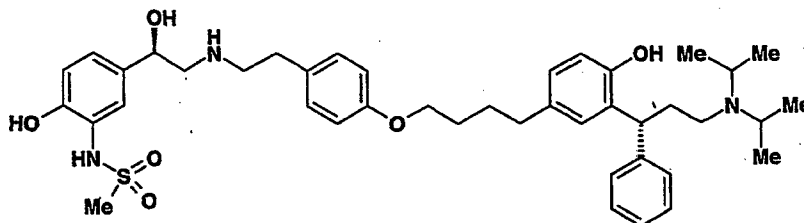
- 5 tetrahydrofuran (4ml) and methanol (2ml) and triethylaminetrihydrofluoride (95ul, 0.58mmol) was added in one portion at room temperature. The reaction was stirred for 24 hours and the solvent removed under reduced pressure, the residue was dissolved in methanol (10ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure to yield an off white solid. The solid was dissolved in methanol (1ml) and precipitated with an excess of diisopropylether, the
- 10 solid was collected by filtration to furnish the title compound as a white solid, 16mg.

LRMS: m/z 718 $[M+H]^+$.

Example 3

N-{5-[(1R)-2-((2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(Diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)

- 15 phenyl]ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanesulfonamide



N-{5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-((2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl]

methanesulfonamide (Preparation 15, 190mg, 0.22mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5ml)

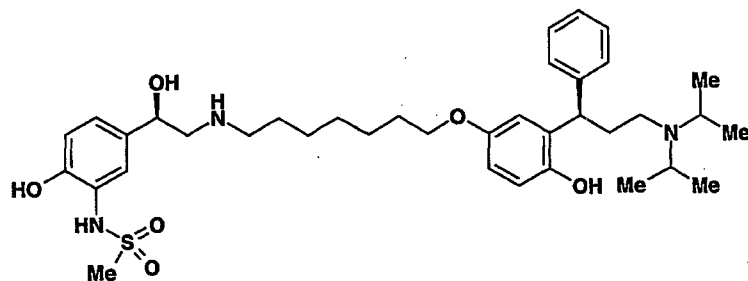
- 20 and N,N-diethylethanamine trihydrofluoride (0.2ml, 1mmol) was added dropwise. After 29 hours a mixture of tetrahydrofuran (5ml) and 880 ammonia (5ml) were added and after 15 minutes brine was added, the organic layer was separated, dried (magnesium sulphate), filtered, the solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 92/8/0.8 by volume)
- 25 to furnish the title compound as a white foam, 90mg.

LRMS: m/z 732 $[M+H]^+$.

Example 4

N-(5-{[(1R)-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenoxy]heptyl)amino]-

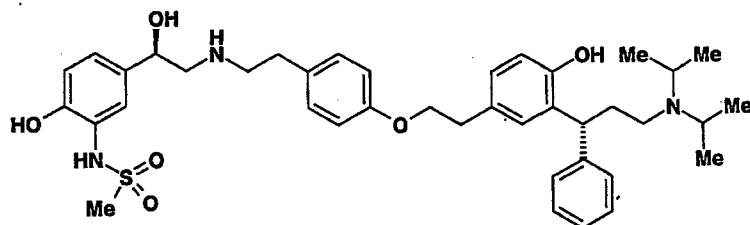
- 30 1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanesulfonamide



- 5 N-(5-((1R)-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-((7-{3-((1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl)-4-hydroxyphenoxy})heptyl)amino)ethyl)-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide (Preparation 20, 68mg, 0.087mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (3ml) and N,N-diethylethanamine trihydrofluoride (71μl, 0.43mmol) was added dropwise. After 18 hours a mixture of methanol (4ml) and 880 ammonia (8ml) were added and after 15 minutes the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and the solvent removed *in vacuo* again and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (97/3/0.3 to 88/12/1.2 by volume) to furnish the title
- 10 compound as a white solid, 30mg.
LRMS: m/z 670 [M+H]⁺.

Example 5

- 15 N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)ethoxy]phenyl]ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide



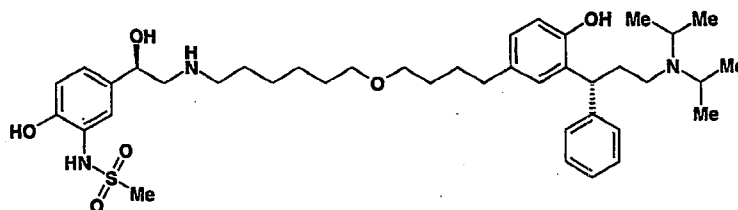
- 20 N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl)ethoxy]phenyl]ethyl)amino)-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl]phenyl)methanesulfonamide (Preparation 22, 78mg, 0.078mmol) was dissolved in ethanol (2ml), ammonium formate (200mg, 3.17mmol) was added, heated to reflux then palladium hydroxide (20% by weight on carbon, 50mg, 0.07mmol) was added and after 30 minutes the reaction was cooled to room temperature and the mixture was filtered through ArbocelTM and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in tetrahydrofuran (2ml) and N,N-diethylethanamine trihydrofluoride (59μl, 0.37mmol) was added
- 25 and after 1 drop of methanol was added and the reaction mixture was stirred over night. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in 1:1 methanol/880 ammonia, the solvents removed *in vacuo* and this process was repeated 4 times. The residue was purified by

column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (230/20/2 to 90/10/1 by volume) to furnish the title compound as a white solid, 28mg.

LRMS: m/z 704 [M+H]⁺.

5 Example 6

N-{5-[(1R)-2-{[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)hexyl]amino}-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide



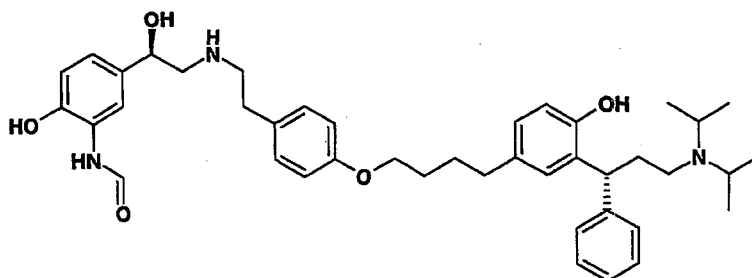
- 10 N-{5-[(1R)-1-{tert-Butyl(dimethyl)silyloxy}-2-{[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)hexyl]amino}ethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide (Preparation 28, 420mg, 0.51mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (6ml) and triethylaminetrihydrofluoride (415ul, 2.55mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 4 hours and the solvent removed *in vacuo*, the residue was dissolved in methanol (1ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed *in vacuo*, the residue was
- 15 dissolved in methanol (1ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed *in vacuo*. The resulting oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (89/11/1.1 by volume) to furnish the title compound as a yellow solid, 26mg.

LRMS (ES) : m/z 712 [M+H]⁺.

20

Example 7

N-{5-[(1R)-2-{(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino}-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide



- 25 N-{5-[(1R)-1-{tert-butyl(dimethyl)silyloxy}-2-{(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl)amino}ethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide (Preparation 30, 280mg, 0.35mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5ml) and triethylaminetrihydrofluoride (0.29ml, 1.8mmol) was added, and the mixture stirred overnight at room temperature. Tetrahydrofuran (6ml) and 880 ammonia (6ml) were then added, the mixture

stirred for 20 minutes, organics were then separated and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (10ml), then brine (10ml), then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 88/12/1.2 by volume) to

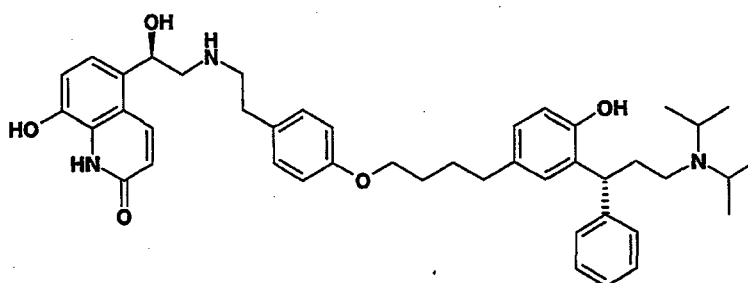
5 furnish the title compound as an off-white solid, 74mg.

LRMS: m/z 683 [M+H]⁺.

Example 8

5-[1(R)-2-({2-[4-(4-{3-[1(R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})butoxy]

10 phenylethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



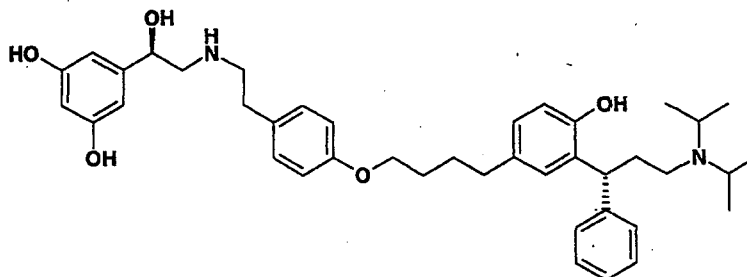
5-([1R]-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-((2-[4-(4-{3-([1R]-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)butoxy)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Preparation 32, 305mg, 0.37mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5ml) and triethylaminetrihydrofluoride

15 (0.30ml, 1.9mmol) was added, and the mixture stirred overnight at room temperature. Tetrahydrofuran (6ml) and 880 ammonia (6ml) were then added, the mixture stirred for 20 minutes, organics were then separated and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (10ml), then brine (10ml), then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with
20 dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 88/12/1.2 by volume) to furnish the title compound as a yellow solid, 99mg.

LRMS: m/z 707 $[M+H]^+$.

Example 9

25 5-[(1R)-1-[[hydroxy]-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl)amino]ethyl]benzene-1,3-diol

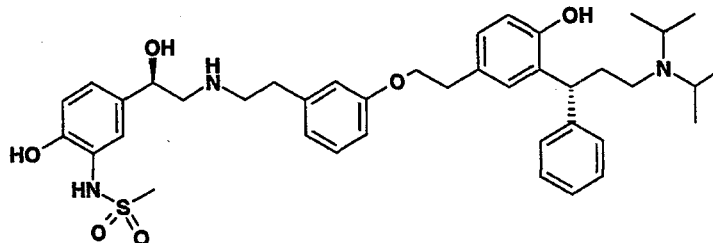


5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl}amino)ethyl]benzene-1,3-diol (Preparation 34, 555mg, 0.72mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (8ml) and triethylaminetrihydrofluoride (0.59ml, 3.6mmol) was added, and the mixture stirred overnight at room temperature. Tetrahydrofuran (6ml) and 880 ammonia (6ml) were then added, the mixture stirred for 20 minutes, organics were then separated and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (10ml), then brine (10ml), then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 88/12/1.2 by volume) to furnish the title compound as a white solid, 54mg.

LRMS: m/z 655 [M+H]⁺.

Example 10

N-{5-[(1R)-2-({2-[3-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide

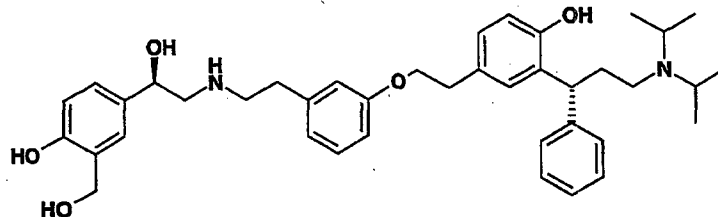


N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-({2-[3-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl]phenyl}methanesulfonamide (Preparation 39, 257mg, 0.26mmol) was dissolved in ethanol (20ml) and ammonium formate (325mg, 5.15mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (36mg) were added. The stirred reaction was heated at 90°C, after 2 hours further ammonium formate (325mg, 5.15mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (36mg) were added and mixture stirred at 90°C for further 2 hours. After cooling to room temperature, mixture was filtered and solvent removed *in vacuo*, ethanol (20ml), ammonium formate (325mg, 5.15mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (36mg) were then added, and the mixture heated to 90°C for a further 2 hours. After cooling, the mixture was filtered and solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (10ml) and tetrahydrofuran (20ml), and triethylaminetrihydrofluoride (0.25ml, 1.5mmol) added. The mixture was stirred overnight and then the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (10ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure. This was repeated and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (99/1/0.1 to 80/20/2.0 by volume) to furnish, following trituration in diisopropyl ether, the title compound as a white solid, 52mg.

LRMS: m/z 704 [M+H]⁺.

Example 11

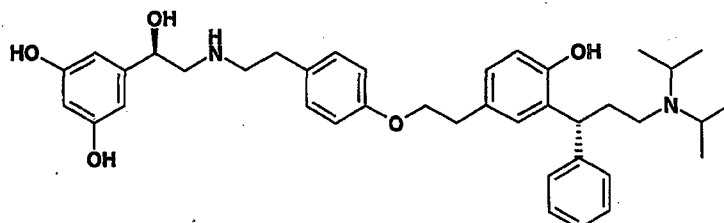
2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(2-{3-[2-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)ethyl]phenoxy}ethyl)phenol



- 5 2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[3-(2-[4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl]methanol (Preparation 40, 450mg, 0.48mmol), ammonium formate (610mg, 9.6mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (68mg) were stirred in ethanol at 90°C for 30 minutes.
- 10 Further ammonium formate (610mg, 9.6mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (70mg) were added and mixture stirred at 90°C for further 30 minutes. Mixture cooled to room temperature and stirred overnight, then further ammonium formate (610mg, 9.6mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (70mg) were added, before stirring at 90°C for 1 hour. After cooling, the mixture was filtered and solvent removed *in vacuo*. Methanol (10ml), tetrahydrofuran
- 15 (20ml) and triethylaminetrihydrofluoride (0.47ml, 2.9mmol) were added and mixture stirred for 3 days at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in methanol (10ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure. This was repeated and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (99/1/0.1 to 80/20/2.0 by volume) to furnish,
- 20 following trituration with diisopropyl ether, the title compound as a white solid, 95mg.
LRMS: m/z 641 $[M+H]^+$.

Example 12

- 25 5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol



- 5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]benzene-1,3-diol (Preparation 44, 174mg, 0.23mmol) was dissolved in methanol (5ml) and tetrahydrofuran (10ml), and
- 30 triethylaminetrihydrofluoride (0.23ml, 1.4mmol) added. The mixture was stirred overnight and

then the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (10ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure. This was repeated and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/0.5 to 80/20/2.0 by volume) to furnish the title

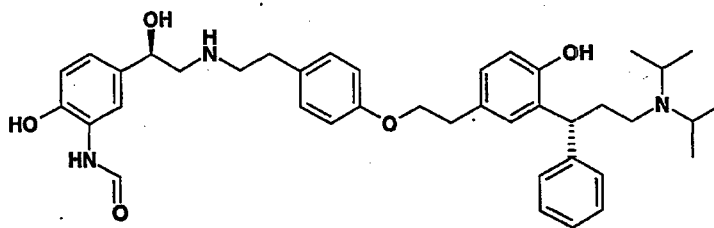
5 compound as a foam, 83mg.

LRMS: m/z 627 $[M+H]^+$.

Example 13

N-[5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)ethoxy]

10 phenyl]ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]formamide



N-{5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl]}formamide (Preparation 46, 180mg, 0.18mmol) was dissolved in methanol (5ml) and tetrahydrofuran (10ml), and triethylaminetrihydrofluoride (0.18ml, 1.1mmol) added. The mixture was stirred overnight and then the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (10ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure. This was repeated and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 80/20/2.0 by volume) to furnish the title

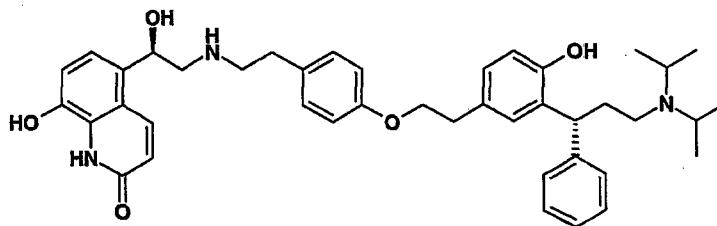
20 compound as a gum, 69mg.

LRMS: m/z 654 $[M+H]^+$.

Example 14

5-[1(R)-2-({2-[4-(2-{3-[1(R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})ethoxy]

25 phenyl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



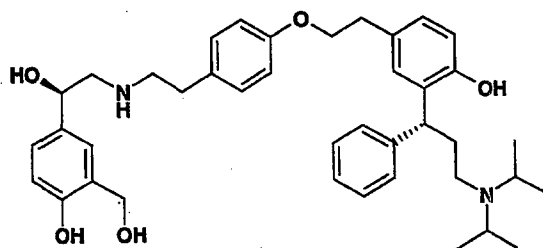
8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{4-(benzyloxy)-3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]phenyl)ethoxy]phenyl)ethyl]amino)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (Preparation 47, 295mg, 0.30mmol) was dissolved in methanol (30ml) and ammonium formate (380mg, 6.1mmol) and 20% palladium hydroxide on carbon (43mg) added.

The stirred reaction was then heated at 90°C for 2 hours. After cooling to room temperature, mixture was filtered and solvent removed *in vacuo*. The residue was then taken up in ethyl acetate (50ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (50ml). The organics were separated, washed with brine then dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in methanol (10ml) and tetrahydrofuran (20ml), and triethylaminetrihydrofluoride (0.30ml, 1.8mmol) added. The mixture was stirred overnight and then the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (20ml) and 880 ammonia (2ml) and the solvent removed under reduced pressure. This was repeated and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 80/20/2.0 by volume) to furnish the title compound as a yellowish foam, 137mg.

LRMS: m/z 678 [M+H]⁺.

Example 15

15 2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(2-{4-[2-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)ethyl]phenoxy}ethyl)phenol

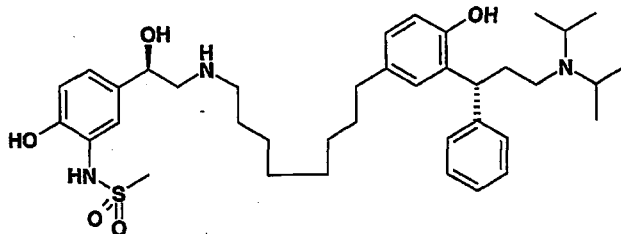


4-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (Preparation 49, 235mg, 0.30 mmol) was dissolved in methanol (2.9ml) and water (1.4ml) and ammonium fluoride (112mg, 3.0mmol) was added. The reaction was heated to 40°C and stirred overnight, cooled to room temperature and then saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (20ml) and ethyl acetate (20ml) were added. The aqueous was separated and extracted with ethyl acetate and the combined organics dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (80/20/1.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 55mg.

LRMS: m/z 641 [M+H]⁺.

30 Example 16

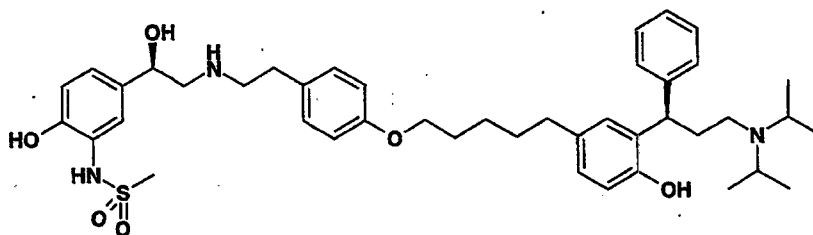
N-(5-[(1R)-2-[(8-[3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]octyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide



- N-(5-((1R)-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)octyl]amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide (Preparation 55, 74mg, 0.095mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (3ml) and triethylaminetrihydrofluoride (90ul, 0.54mmol) was added in one portion at room temperature. The reaction was stirred for 12 hours and the solvent removed under reduced pressure, the residue was dissolved in methanol (10ml) and 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (97/3/0.3 to 85/15/1.5 by volume) to furnish the title compound as a yellow solid, 34mg.
- LRMS: m/z 668 $[M+H]^+$.

Example 17

- N-(5-((1R)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}pentyl)oxy]phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide

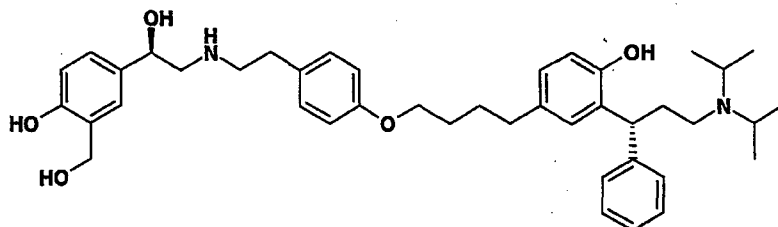


- N-(5-((1R)-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}pentyl)oxy]phenyl)ethyl]amino)ethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide (Preparation 61, 250mg, 0.29 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (10ml) and methanol (0.5ml) and triethylaminetrihydrofluoride (1.0ml, 6.1mmol) was added. The reaction was stirred for 3 days and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in 880 ammonia (1ml) and the solvent removed under reduced pressure, this was repeated 3 times. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a pale yellow foam, 100mg.
- LRMS: m/z 746 $[M+H]^+$.

Example 18

94

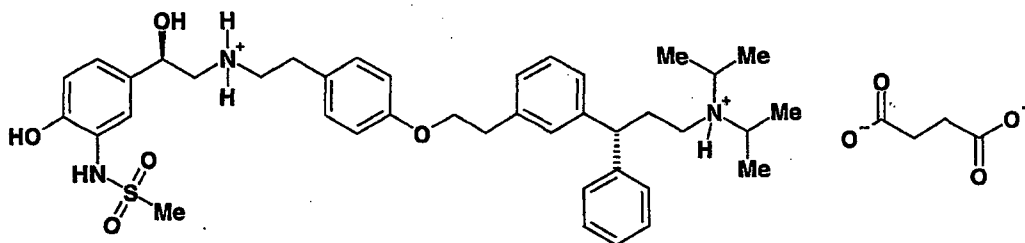
2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(4-{4-[2-[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]ethyl}phenoxy)butyl)phenol



- 4-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]butoxy)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (Preparation 63, 311mg, 0.356mmol) was dissolved in methanol (4ml) and water (0.5ml) and ammonium fluoride (132mg, 3.56mmol) was added. The reaction was heated to 40°C and stirred overnight. Reaction mixture was cooled and solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100/0/0 to 90/10/1.0 by volume) to furnish the title compound as a glass, 84mg.
- LRMS: m/z 669 $[M+H]^+$.

Example 19

- N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanesulfonamide succinate salt

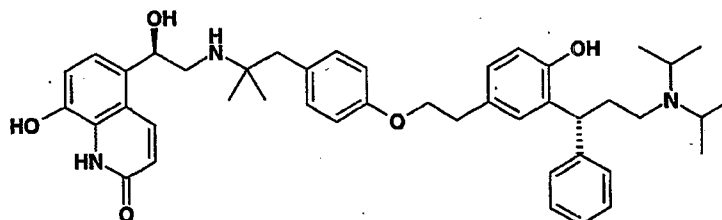


- N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]ethoxy)phenyl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanesulfonamide (Example 5, 2000mg, 2.84mmol) was dissolved in methanol (8ml) and succinic acid (336mg, 2.84mmol) in water (2ml) and methanol (2ml) was added in one portion to the stirred solution at room temperature. Further water was added until the salt appeared as a gum which was seeded with a small crystal of the salt previously isolated. The mixture was left overnight and stirred occasionally to aid crystallisation. After 5 days the solid was filtered and dried *in vacuo* to furnish the title compound as a white crystalline solid, 2336mg, m.p. 148-150°C.
- LRMS: m/z 704 $[M+H]^+$.

100

Example 20

5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)ethoxy]phenyl]-11-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



5

5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy]-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl)ethoxy]phenyl]-11-dimethylethyl)amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Preparation 67, 160mg, 0.20mmol) was dissolved in methanol (20ml) and water (10ml) and ammonium fluoride (740mg, 3.6mmol) was added. The reaction was heated to 40°C and stirred, under a nitrogen atmosphere, for 21 hours. Reaction mixture was cooled and solvent removed *in vacuo*. The residue azeotroped from toluene then dichloromethane to give a white solid which was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (90/10/1 to 80/20/2 by volume) to furnish the title compound as a glass, 19mg. LRMS: m/z 707 [M+H]⁺.

15

Functional assessment of antagonist activity using a whole Cell β -lactamase reporter assay in CHO cells expressing the hM₃ receptor.

Cell culture

20

CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human muscarinic M₃ receptor were transfected with the NFAT- β -Lac-Zeo plasmid. Cells were grown in DMEM with Glutamax-1, supplemented with 25mM HEPES(Life Technologies 32430-027), containing 10% FCS (Foetal Calf Serum; Sigma F-7524), 1nM Sodium pyruvate (Sigma S-8636), NEAA (non-Essential Amino Acids; Invitrogen 11140-035) and 200 μ g/ml Zeocin (Invitrogen R250-01).

25

hM₃ β -Lac Assay Protocol

30

Cells were harvested for assay when they reached 80-90% confluency using enzyme free cell Dissociation Solution (Life technologies 13151-014) incubated with the cells for 5 min at 37°C in an atmosphere containing 5% CO₂. Detached cells were collected in warmed growth media and centrifuged at 2000rpm for 10min, washed in PBS (Phosphate Buffered Saline; Life Technologies 14190-094) and centrifuged again as just described. The cells were re-suspended at 2x10⁵ cells/ml in growth medium (composition as described above). 20 μ l of this cell

101

suspension was added to each well of a 384 well black clear bottomed plate (Greiner Bio One 781091-PFI). The assay buffer used was PBS supplemented with 0.05% Pluronic F-127 (Sigma 9003-11-6) and 2.5% DMSO. Muscarinic M₃ receptor signalling was stimulated using 80nM carbamyl choline (Aldrich N240-9) incubated with the cells for 4h at 37°C /5% CO₂ and
5 monitored at the end of the incubation period using a Tecan SpectraFluor+ plate reader (λ - excitation 405nm, emission 450nm and 503nm). Compounds under test were added to the assay at the beginning of the 4h incubation period and compound activity measured as the concentration dependent inhibition of the carbamyl choline induced signal. Inhibition curves were plotted and IC₅₀ values generated using a 4-parameter sigmoid fit and converted to Ki
10 values using the Cheng-Prusoff correction and the K_D value for carbamyl choline in the assay.

Functional assessment of agonist potency and efficacy using a whole cell Luciferase reporter assay in CHO cells expressing the hB₂ receptor.

15 **Cell Culture**

CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human adrenergic B₂ receptor and transfected with a luciferase enzyme reporter gene were maintained in growth media composed of F12:DMEM (Sigma D6421) containing 10% Foetal Bovine Serum (FBS: Sigma F03921) 10µg/ml puromycin (Sigma N277698), 0.5mg/ml Geneticin G418 (Sigma G7034)
20 and 2mM L-glutamine (Sigma G7513). The cells were kept in sterile conditions at 37°C, in an atmosphere containing 5%CO₂.

hB₂ Luciferase Assay Protocol

25

Cells were harvested for assay when they reached 80-90% confluency using enzyme free cell Dissociation Solution (Life technologies 13151-014) incubated with the cells for 5 min at 37°C in an atmosphere containing 5% CO₂. Detached cells were collected in warmed growth media (composition described above), and re-suspended in assay media (F12:DMEM (Sigma D6421)
30 containing 1% Foetal Bovine Serum (FBS: Sigma F03921), 10µg/ml puromycin (Sigma N277698), 0.5mg/ml Geneticin G418 (Sigma G7034) and 2mM L-glutamine (Sigma G7513)) to give a viable cell concentration of 1x10⁶ cells/ml. 10ul of this suspension was added to each well of a tissue culture treated low volume 384 well plate (Greiner788073) and the plate incubated in an atmosphere containing 5% CO₂ at 37°C for 2h. Concentration ranges of test
35 compounds were prepared in phosphate Buffered Saline containing 0.05% pluronic-F127 (Sigma P2443) and 2.5% DMSO. 2µl of each test concentration were added to the appropriate 384 plate well and returned to the incubator for a further 4h. At the end of the incubation period 4µl of Steady-Glo reagent (Steady-Glo Luciferase assay system (Promega E2520) was added to

102

each well and the plate read immediately in a Leadseeker Plate reader (Amersham Bioscience) using a 660nm filter. Concentration effect curves were plotted and EC₅₀ values generated using a 4-parameter sigmoid fit using an in-house data analysis programme. Isoprenaline was run in every assay as a reference standard.

5

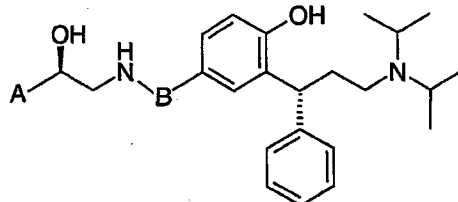
Examples 1 to 20 were tested according to the here above disclosed assays and the following results were obtained:

Example No.	EC50 – beta2 (nM)	Ki – M3 (nM)
1	0.88	3.4
2	0.32	1.1
3	0.14	1.4
4	1.3	0.28
5	0.2	0.3
6	0.19	2.4
7	0.049	2.1
8	0.035	0.31
9	4.8	1.1
10	0.26	1.10
11	2.2	1.5
12	13.8	0.26
13	0.078	0.38
14	0.054	0.76
15	0.25	0.060
16	1.3	2.0
17	0.57	3.0
18	0.22	0.77
19	0.2	0.3
20	0.028	0.39

103

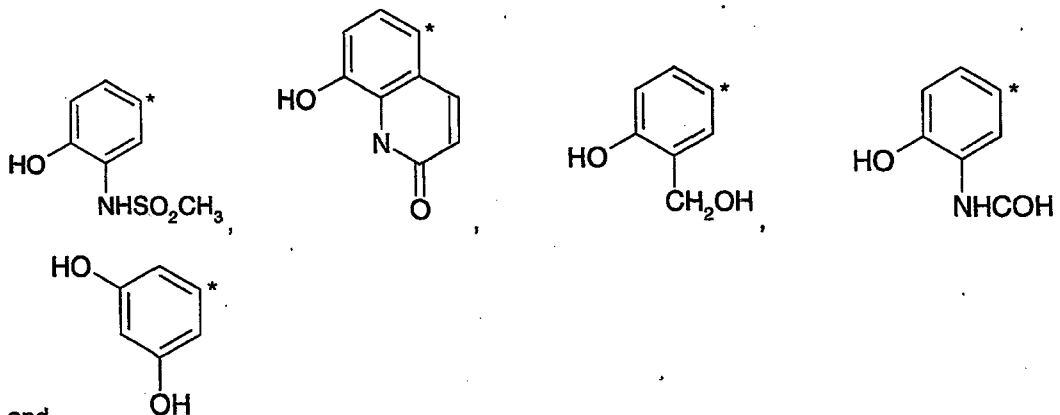
CLAIMS

1. A compound of general formula (1),



5

wherein A is selected from:



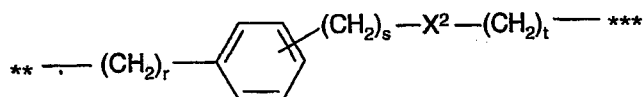
and

wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxy;

10

and B is selected from:

- 1) $^{**}-(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-^{***}$ wherein X^1 is O or S, m is an integer from 0 to 9, n is an integer from 0 to 9 and $n+m$ is comprised between 4 to 9 inclusive;
- 2) C_6-C_{12} alkylene optionally substituted with one or two C_1-C_4 alkyl;
- 3) a group of formula

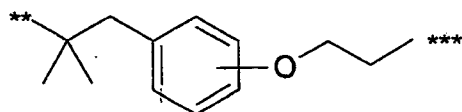


15

wherein X^2 is O or S, r is an integer from 2 to 7, s is an integer from 0 to 6, t is an integer from 0 to 6, $s+t$ is comprised between 1 to 6 inclusive and $r+s+t$ is comprised between 3 to 8 inclusive;

and

- 4) a group of formula:



20

** representing the attachment point of B to the adjacent NH group and *** representing the attachment point of B to the adjacent phenyl group;
and quaternary ammonium salts thereof or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

5

2. A compound according to claim 1 wherein B is C₆-C₁₂ alkylene.

3. A compound according to claim 2 wherein B is selected from (CH₂)₈, (CH₂)₉ or (CH₂)₁₀.

10

4. A compound according to claim 1 wherein B is (CH₂)₂-(CH₂)_m-X¹-(CH₂)_n.

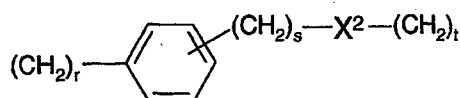
5. A compound according to claim 4 wherein X¹ is O.

6. A compound according to claim 5 wherein B is selected from (CH₂)₆-O-(CH₂)₃, (CH₂)₆-O-

15

(CH₂)₄, and, (CH₂)₇-O-.

7. A compound according to claim 1 wherein B is a group of formula

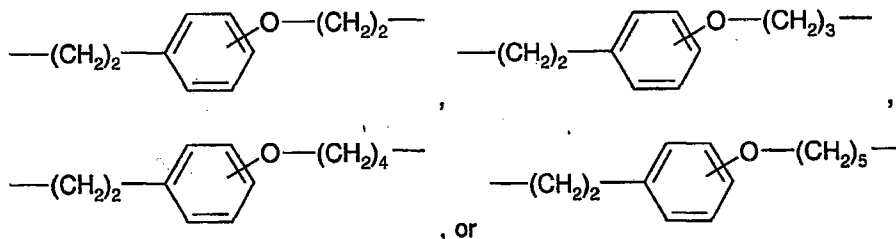


20

8. A compound according to claim 7 wherein X² is O.

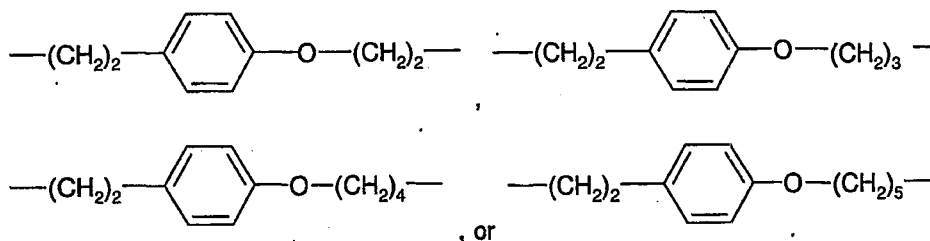
9. A compound according to claim 8 wherein B is selected from

25

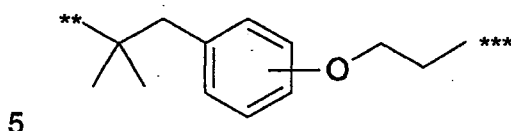


10. A compound according to claim 9 where B is selected from:

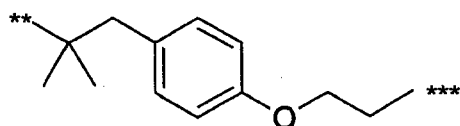
(05)



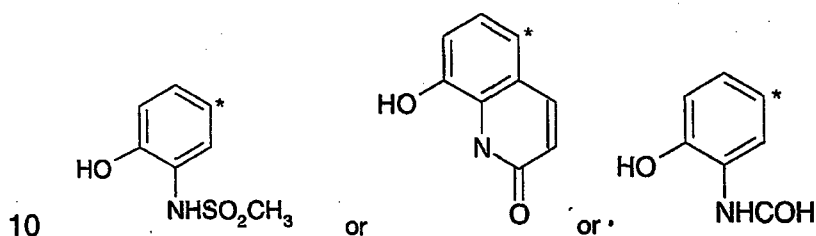
11. A compound according to claim 1 wherein B is of formula:



12. A compound according to claim 11 wherein B is of formula:



13. A compound according to any one of claims 1 to 12 wherein A is of formula:



14. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

N-(5-[(1R)-2-[(10-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}decyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;

15 N-(5-[(1R)-2-[(2-{4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}propoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;

N-(5-[(1R)-2-[(2-{4-{4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;

20 N-(5-[(1R)-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenoxy}heptyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;

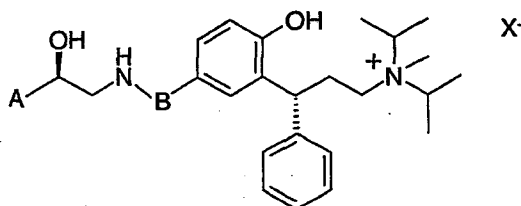
N-(5-[(1R)-2-[(2-{4-{2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}ethoxy)phenyl]ethyl}amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;

N-(5-[(1R)-2-[(6-{4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl}butoxy)

25 hexyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;

- N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})butoxy}phenyl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide;
- 5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})butoxy}phenyl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- 5 5-[(1R)-1-[[hydroxy]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})butoxy}phenyl)ethyl)amino)ethyl]benzene-1,3-diol;
- N-{5-[(1R)-2-({2-[3-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})ethoxy}phenyl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide;
- 2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(2-{3-[2-({(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]phenoxy}ethyl)phenol;
- 10 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})ethoxy}phenyl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]benzene-1,3-diol;
- N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})ethoxy}phenyl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}formamide;
- 15 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})ethoxy}phenyl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- 2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(2-[4-[2-({(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]phenoxy}ethyl)phenol;
- N-(5-{(1R)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})octyl]amino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;
- 20 N-(5-{(1R)-2-[(2-[4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})pentyl]oxy}phenyl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl)methanesulfonamide;
- 2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(4-[4-[2-({(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]phenoxy]butyl)phenol;
- 25 N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})ethoxy}phenyl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methanesulfonamide succinate salt;
- 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl})ethoxy}phenyl)-11-dimethylethyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one;
- and quaternary ammonium salts thereof or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable
- 30 salts and/or isomers, tautomers, solvates or isotopic variations thereof.

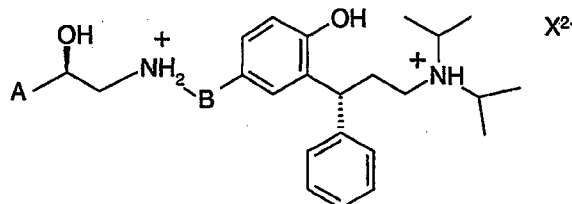
15. A quaternary ammonium salt of a compound according to claim 1, said quaternary ammonium salt being of formula:



107

wherein X is acetate, fumarate, mesylate, bromide, chloride, sulphate, D and L tartrate or xinafoate.

16. A quaternary ammonium salt of a compound according to claim 1, said quaternary ammonium salt being of formula:



wherein X is succinate.

17. 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 16 or a pharmaceutically acceptable salt or derived form thereof.
18. A pharmaceutical composition according to claim 17, further comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or additives.
19. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use as a medicament.
20. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the β_2 and M3 receptors are involved.
21. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:
- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral

COB

infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,

- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- 5 • obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD
- 10 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
- 15 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
- 20 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.

22. The use of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 16 or of a
25 pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof, for the manufacture of a drug having both $\beta 2$ agonist and M3 antagonist activities.

23. The use of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 16 or of a
pharmaceutically acceptable salt, solvate or composition thereof, for the manufacture of a drug
30 for the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group as described in claim 21.

24. A method of treatment of a mammal, including a human being including treating said
mammal with an effective amount of a compound of the formula (1) as described in any one of
35 claims 1 to 16 or with a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof.

25. A method according to claim 24 where the disease, disorder or condition is selected from the group as described in claim 21.

26. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 16 with other therapeutic agent(s) selected from:

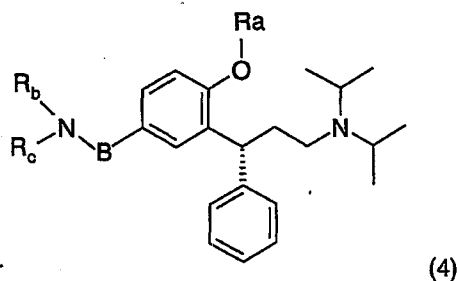
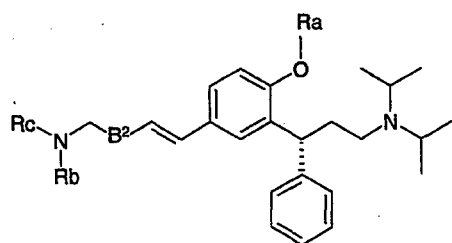
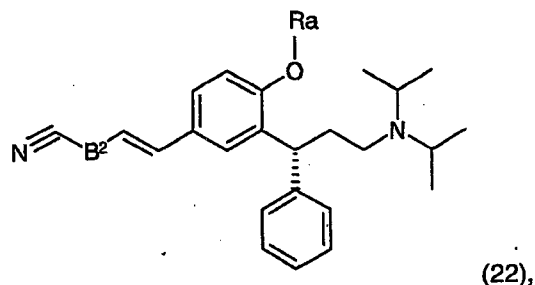
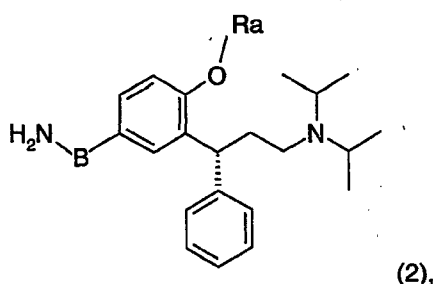
- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
- 5 (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
- (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,
- (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use.
- (e) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,
- 10 (f) Theophylline,
- (g) Sodium cromoglycate,
- (h) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),
- (i) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase.
- (j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,
- 15 (k) Dissociated agonists of the corticoid receptor (DAGR);
- (l) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
- (m) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
- (n) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
- (o) Kinin-B₁ - and B₂ -receptor antagonists,
- 20 (p) Immunosuppressive agents, including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine,
- (q) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- (r) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- (s) Protease inhibitors such as elastase inhibitors,
- (t) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists,
- 25 (u) Inhibitors of urokinase,
- (v) Compounds that act on dopamine receptors, such as D2 agonists,
- (w) Modulators of the NF κ B pathway, such as IKK inhibitors,
- (x) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinase, JAK kinase, syk kinase, EGFR or MK-2,
- 30 (y) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
- (z) Agents, which enhance responses to inhaled corticosteroids.
- (aa) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract,
- (bb) HDAC inhibitors,
- 35 (cc) CXCR2 antagonists,
- (dd) Integrin antagonists,
- (ee) Chemokines,
- (ff) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors,

110

- (gg) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists,
 (hh) Inhibitors of thromboxane,
 (ii) Niacin, and
 (jj) Adhesion factors including VLAM, ICAM; and ELAM.

5

27. A compound of formula:



wherein:

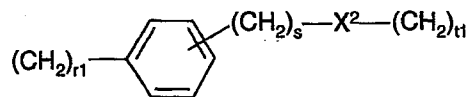
10 B is as defined in claim 1,

Ra represents hydrogen or a suitable hydroxy protecting group

Rb and Rc represent any suitable substituents so that the bonds between N and Rb and N and Rc may be easily cleaved to give the corresponding amine,

B² is selected from:

- 15 - CH₂-(CH₂)_m-X¹-(CH₂)_{n1} wherein X¹ is O or S, m is an integer from 0 to 9, n₁ is an integer from 1 to 7 and n₁+m is comprised between 2 to 7 inclusive;
 - C₃-C₉ alkylene optionally substituted with one or two C₁-C₄ alkyl; or
 - a group of formula:

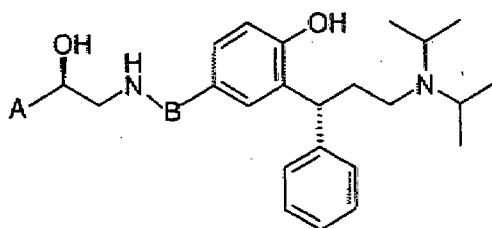


- 20 wherein X² is O or S, r₁ is an integer from 1 to 6, s is an integer 0 to 6 and t₁ is an integer from 1 to 4 and s+t₁ is comprised between 1 to 4 inclusive and r₁+s+t₁ is comprised between 2 to 5 inclusive.

101

DERIVADOS DE AMINA

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1):



(1)

- 5 en la que A y B tienen los significados que se indican más adelante, y a procedimientos e intermedios para la preparación de, composiciones que contienen y los usos de tales derivados.

Los agonistas adrenérgicos β_2 y los antagonistas muscarínicos colinérgicos son agentes terapéuticos bien establecidos para el tratamiento de

10 enfermedades respiratorias obstructivas tales como EPOC y asma. Los agonistas de β_2 inhalados que se usan actualmente incluyen tanto agentes de actividad corta tales como salbutamol (cuatro veces al día), y terbutalina (tres veces al día) como agentes de actividad más prolongada tales como salmeterol y formoterol (dos veces al día) y producen broncodilatación mediante la

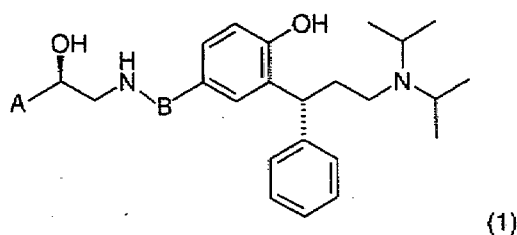
15 estimulación de receptores adrenérgicos sobre la musculatura lisa de la vías respiratorias. Los antagonistas muscarínicos inhalados en el uso clínico incluyen los de actividad corta ipratropio bromuro (cuatro veces al día), oxitropio bromuro (cuatro veces al día) y el tiotropio de actividad prolongada (cada día). Los antagonistas muscarínicos producen broncodilatación mediante

20 la inhibición del tono colinérgico de las vías respiratorias principalmente antagonizando la acción de acetilcolina sobre los receptores muscarínicos presentes en la musculatura lisa de las vías respiratorias. Numerosos estudios

112

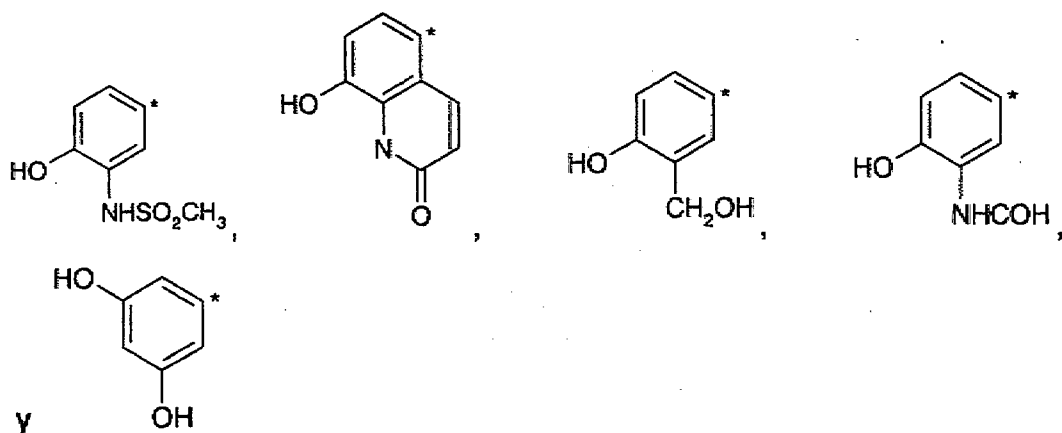
publicados han demostrado que la administración combinada de agonistas de β_2 inhalados con antagonistas muscarínicos inhalados (ya sean de actividad corta o prolongada) a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva produce mejoras superiores de la función pulmonar, de los síntomas y de las mediciones de la calidad de vida comparados con los pacientes que reciben una clase única cualquiera de agente en solitario. Los estudios hasta la fecha se han restringido a estudios de combinación con agentes farmacológicos únicos, sin embargo sería deseable la combinación de ambas farmacologías en una única molécula ya que esto podría producir una mayor eficacia broncodilatadora con un índice terapéutico similar al de los agentes únicos o una eficacia similar con un índice terapéutico superior. Además, la combinación de ambas farmacologías en una única molécula permitiría una potencial combinación con agentes antiinflamatorios proporcionando así un triple tratamiento con un único inhalador.

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (1):



en la que A se selecciona de:

113



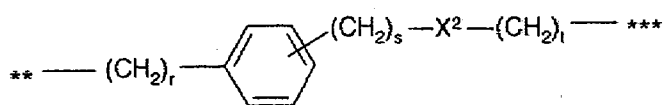
en las que * representa el punto de unión de A al carbono que porta el hidroxilo;

y B se selecciona de:

- 5 1) $^{**}-(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-^{***}$, en la que X^1 es O o S, m es un número entero de 0 a 9, n es un número entero de 0 a 9 y $n+m$ está comprendido entre 4 y 9 inclusive;

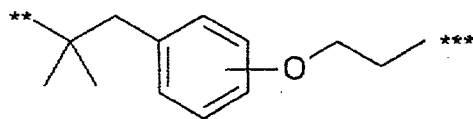
2) alquileo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_1-C_4 ;

- 10 3) un grupo de la fórmula



en la que X^2 es O o S, r es un número entero de 2 a 7, s es un número entero de 0 a 6, t es un número entero de 0 a 6, $s+t$ está comprendido entre 1 y 6 inclusive y $r+s+t$ está comprendido entre 3 y 8 inclusive; y

- 15 4) un grupo de la fórmula



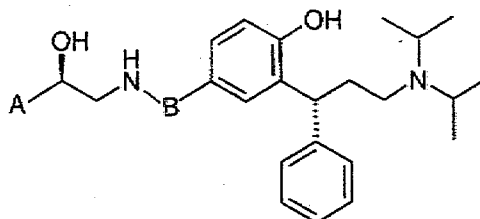
114

representando ** el punto de unión de B al grupo NH adyacente y representando *** el punto de unión de B al grupo fenilo adyacente;

y sus sales de amonio cuaternario o, si fuera apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o sus variaciones isotópicas farmacéuticamente
5 aceptables.

Los compuestos de la fórmula (1) son agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y antagonistas de los receptores muscarínicos que son de utilidad particular para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que implican a dichos receptores, mostrando una potencia excelente, en particular
10 cuando se administran por vía inhalada.

Los compuestos de la fórmula (1)

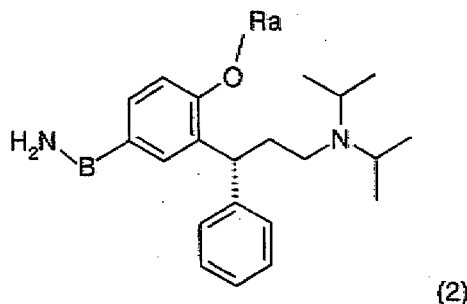


(1)

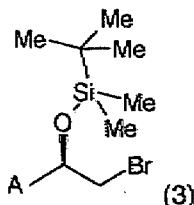
pueden prepararse usando procedimientos convencionales tales como mediante los siguientes procedimientos ilustrativos en los que A y B son tal
15 como se ha definido anteriormente para los compuestos de la fórmula (1) a no ser que se indique lo contrario.

El derivado amina de la fórmula (1) puede prepararse mediante reacción de una amina de la fórmula (2):

15



en la que Ra representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo adecuado, preferiblemente bencilo, con un bromuro de la fórmula (3):



5 en la que A es tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (1). Preferiblemente los grupos hidroxilo de A están protegidos con grupos protectores de hidroxilo adecuados. Un grupo protector de hidroxilo preferido es bencilo.

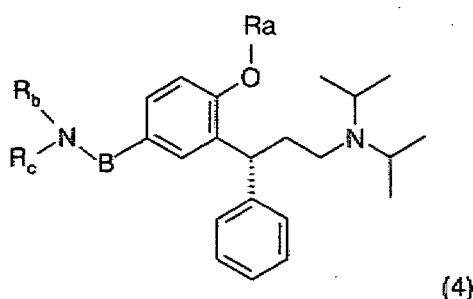
10 En un procedimiento habitual, la amina de la fórmula (2) se hace reaccionar con un bromuro de la fórmula (3) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico, hidrógeno carbonato sódico) a una

15 temperatura comprendida entre 80 °C y 120 °C, durante de 12 a 48 horas. Los grupos protectores después pueden eliminarse usando metodología estándar para escindir los grupos protectores de oxígeno tales como los que se encuentran en el libro de texto T. W. Greene, Protective Groups in Organic

Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

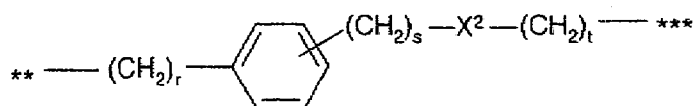
Los bromuros de la fórmula (3) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los documentos WO2005/080324, US2005/222128, WO2004/032921, US2005/215590, WO2005/092861.

- 5 La amina de la fórmula (2) puede prepararse a partir de la amina protegida correspondiente de la fórmula (4):



- en la que R_b y R_c representan cualquier sustituyente adecuado de forma que los enlaces entre el átomo N y R_b y el átomo N y R_c puedan escindirse fácilmente proporcionando la amina libre de la fórmula (2) usando metodología estándar para escindir los grupos protectores de nitrógeno tales como los que se encuentran en el libro de texto T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981. Por ejemplo R_b y R_c podrían seleccionarse de carbamato de alilo, bencilo, t-butilo o cuando se unen formando ftalimida. Preferiblemente R_b y R_c son ambos carbamato terc-butílico o R_b es H y R_c es carbamato terc-butílico.
- 10
15

La amina de la fórmula (4), en la que R_a es bencilo y B se selecciona de $(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n$ en la que n es 0 y m y X^1 son tal como se definen para los compuestos de la fórmula (1) o un grupo de la fórmula

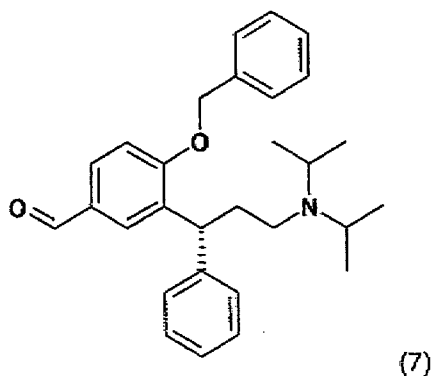


112

tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano) opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico, hidrógeno carbonato sódico) a una temperatura comprendida entre 60 °C y 120 °C, durante de 4 a 5 48 horas.

De forma alternativa, puede emplearse un protocolo Mitsunobu (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 25 °C y 60 °C, durante de 2 a 4 horas.

10 El compuesto de la fórmula (5) en la que X^3 es O puede prepararse a partir del aldehído de la fórmula (7):

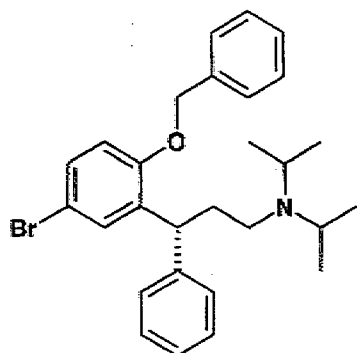


En un procedimiento habitual, el aldehído (7) se trata con un oxidante (por ejemplo peróxido de hidrógeno; ácido metacloroperbenzoico) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo metanol, agua, 15 acetonitrilo), en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico) a una temperatura comprendida entre 25 °C y 60 °C, durante de 6 a 24 horas.

El aldehído de la fórmula (7) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento del documento WO 2005/012227.

119

El compuesto de la fórmula (5) en la que X^3 es S puede prepararse a partir de un haluro de la fórmula (13):



(13)

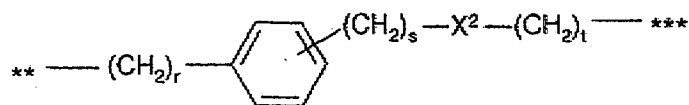
En un procedimiento habitual, dicho haluro (13) se hace reaccionar con triisopropilsilanotiol en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de la fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\{\text{P}(\text{o-Tol})_3\}_2$) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, hexano) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato sódico). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 70 °C y 110 °C durante de 4 a 16 horas. El producto tioéter de sililo se desprotege después usando los procedimientos que se encuentran en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

El bromuro de arilo de la fórmula (13) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento del documento WO 1994/11337.

El compuesto de alcohol de la fórmula (6) puede prepararse a partir de aminas comerciales usando los procedimientos que se encuentran en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

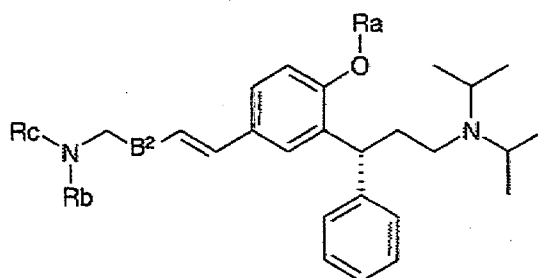
La amina de la fórmula (4), en la que B se selecciona de

- $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_n$ en la que X^1 es O o S, m es un número entero de 0 a 9, n es un número entero de 3 a 9 y $n+m$ está comprendido entre 4 y 9;
- alquileo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_1-C_4 ;
- un grupo de la fórmula:



en la que X^2 es O o S, r es un número entero de 2 a 7, s es un número entero de 0 a 6 y t es un número entero de 3 a 6 y $s+t$ está comprendido entre 3 y 6 y $r+s+t$ está comprendido entre 5 a 8,

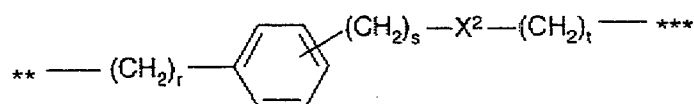
10 puede prepararse a partir de la amina de la fórmula (8):



(8)

en la que B^2 es $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{X}^1-(\text{CH}_2)_{n_1}$, en la que X^1 es O o S, m es un número entero de 0 a 9, n_1 es un número entero de 1 a 7 y n_1+m está comprendido entre 2 y 7;

- 15 - alquileo C_3-C_9 opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_1-C_4 ;
- un grupo de la fórmula



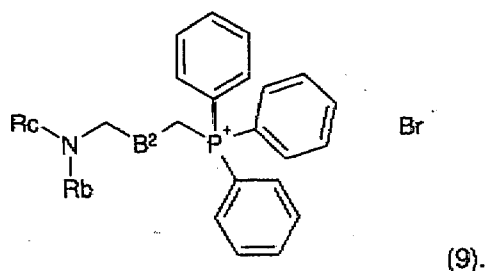
en la que X^2 es O o S, r_1 es un número entero de 1 a 6, s es un número

12/1

entero de 0 a 6 y t_1 es un número entero de 1 a 4 y $s+t_1$ está comprendido entre 1 y 4 y r_1+s+t_1 está comprendido entre 2 y 5.

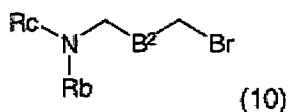
En un procedimiento habitual, la amina de la fórmula (8) se trata produciendo la hidrogenación usando un catalizador metálico (por ejemplo paladio sobre carbono; óxido de platino) en presencia de un disolvente (por ejemplo metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano) con una fuente de hidrógeno (por ejemplo formiato de amonio; ácido fórmico, hidrógeno) a una temperatura comprendida entre 20 °C y 90 °C, durante de 1 a 6 horas.

La amina de la fórmula (8) puede prepararse a partir de la reacción del aldehído de la fórmula (7) tal como se describe anteriormente con una sal de fosfonio de la fórmula (9):



En un procedimiento habitual, la sal de fosfonio (9) se trata con una base adecuada (por ejemplo hidruro sódico, trietilamina, n-butil-litio, hexametildisilazida) después se hace reaccionar con el aldehído (8) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50 °C y 110 °C durante de 4 a 24 horas.

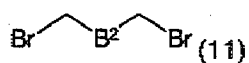
La sal de fosfonio (9) puede prepararse mediante reacción de trifenilfosfina con el bromuro de la fórmula (10):



En un procedimiento habitual el bromuro de la fórmula (10) se hace reaccionar con trifenilfosfina, opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo).

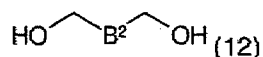
- 5 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 50 °C y 110 °C durante de 1 a 5 días.

El bromuro de la fórmula (10) puede formarse mediante reacción de una amina o equivalente de amina adecuado con un dibromuro de la fórmula (11):



- 10 En un procedimiento habitual, el dibromuro de la fórmula (11) se hace reaccionar con una amina o equivalente de amina adecuado (por ejemplo ftalimida, iminodicarbamato di-terc-butilico) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo) y con una base adecuada (por ejemplo hidruro sódico, trietilamina, n-butil-litio).
- 15 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 °C y 110 °C durante de 4 a 24 horas.

El dibromuro (11) puede ser comercial o formarse a partir de un dialcohol de la fórmula (12):



- 20 usando procedimientos estándar (por ejemplo trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono), en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo diclorometano, tolueno, N,N-dimetilformamida,



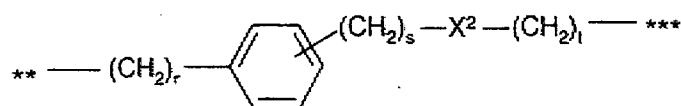
propionitrilo, acetonitrilo).

Los compuestos de la fórmula (12) están disponibles en el mercado o pueden ser preparados fácilmente por una persona de experiencia ordinaria en la técnica usando materiales disponibles en el mercado y procedimientos estándar.

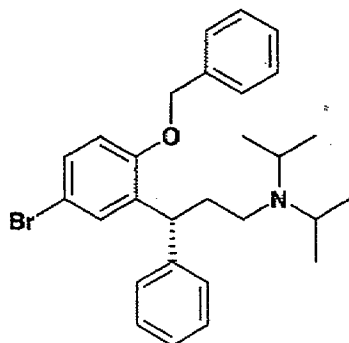
De forma alternativa, la amina de la fórmula (4), en la que B se selecciona de:

10 $-(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n$, en la que X^1 es O o S, m es un número entero de 0 a 9, n es un número entero de 3 a 9 y $n+m$ está comprendido entre 4 y 9;

- alquileo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_1-C_4 ;
- o un grupo de la fórmula:



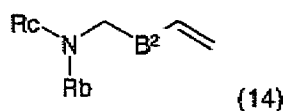
15 en la que X^2 es O o S, r es un número entero de 2 a 7, s es un número entero de 0 a 6 y t es un número entero de 3 a 6 y $s+t$ está comprendido entre 3 y 6 inclusive y $r+s+t$ está comprendido entre 5 a 8 inclusive, puede prepararse mediante reacción del bromuro de la fórmula (13):



(13)

con el alqueno de la fórmula (14):

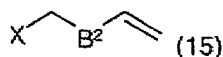
ent



en la que B² es tal como se define anteriormente.

En un procedimiento habitual, el haluro de arilo de la fórmula (13) se hace reaccionar con el alqueno de la fórmula (14) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de la fórmula Pd(OAc)₂/[P(o-Tol)₃]₂) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, hexano) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 70 °C y 110 °C durante de 4 a 16 horas.

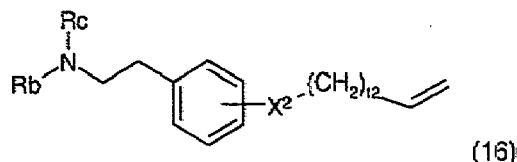
El bromuro de arilo de la fórmula (13) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento del documento WO 1994/11337. La amina de la fórmula (14) puede prepararse a partir de haluros comerciales de la fórmula (15):



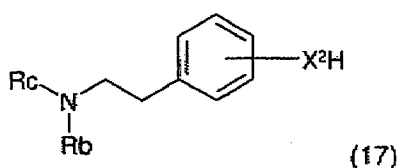
en la que X es Cl, Br o I. En un procedimiento habitual el haluro (15) se hace reaccionar con una amina o equivalente de amina adecuado (por ejemplo ftalimida, iminodicarbamato di-terc-butílico) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo) y con una base adecuada (por ejemplo hidruro sódico, trietilamina, n-butil-litio). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 25 °C y 110 °C durante de 4 a 24 horas.

De forma alternativa si la amina (14) es de la fórmula (16):

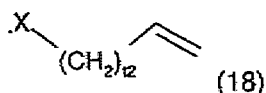
(25)



en la que X^2 es O o S y t_2 es un número entero de 1 a 4, entonces ésta puede formarse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (17):



5 con haluros comerciales de la fórmula (18):



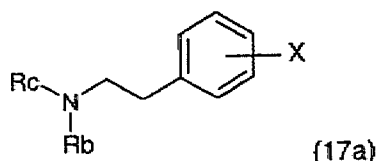
en la que X es Cl, Br o I.

En un procedimiento habitual el compuesto de la fórmula (17) se trata con el haluro (18) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico, hidruro sódico) a una temperatura comprendida entre 0 °C y 80 °C, durante de 1 a 48 horas.

15 Los compuestos de la fórmula (17), en los que X^2 es O pueden prepararse a partir de 3-(2-aminoetil)fenol o 4-(2-aminoetil)fenol comerciales usando los procedimientos que se encuentran en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

20 Los compuestos de la fórmula (17) en los que X^2 es S pueden formarse

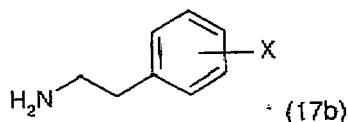
a partir de un haluro de la fórmula (17a):



en la que X es Cl, Br o I.

En un procedimiento habitual, dicho haluro (17a) se hace reaccionar con
 5 triisopropilsilanotiol en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por
 ejemplo acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de la fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\{\text{P}(\text{o-Tol})_3\}_2$) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo
 tolueno, acetonitrilo, hexano) en presencia de una base (por ejemplo
 trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato
 10 sódico). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura
 comprendida entre 70 °C y 110 °C durante de 4 a 16 horas. El tioéter de sililo
 producto después se desprotege usando los procedimientos que se encuentran
 en el libro de texto T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A.
 Wiley-Interscience Publication, 1981.

15 Los haluros de la fórmula (17a) pueden prepararse a partir de haluros
 comerciales de la fórmula (17b):

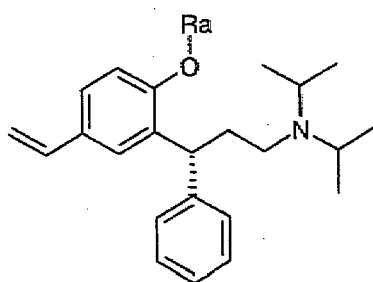


usando los procedimientos que se encuentran en el libro de texto T. W.
 Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience
 20 Publication, 1981.

De forma alternativa si la amina (4) es de la fórmula (19):

De forma alternativa, puede emplearse un protocolo de Mitsunobu (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 25 °C y 60 °C, durante de 2 a 4 horas.

- 5 El compuesto de la fórmula (20) puede formarse a partir de un alqueno de la fórmula (21):



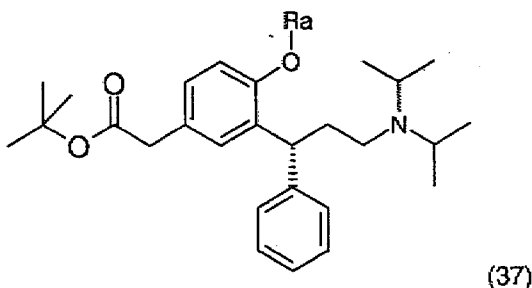
(21)

- mediante reacción con un agente de boración (por ejemplo borano, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano) en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 60 °C y 100 °C durante de 4 a 24 horas. Seguido de oxidación con peróxido de hidrógeno en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados (por ejemplo agua, metanol, tetrahidrofurano) con una base adecuada (por ejemplo hidróxido sódico).

- El alqueno de la fórmula (21) puede formarse a partir del bromuro de arilo (13) mediante reacción con un compuesto de vinilo adecuado (por ejemplo viniltributylestanano; viniltetrafluoroborato potásico; complejo de 2,4,6-trivinilcicloboroxano y piridina). En un procedimiento habitual, el haluro de arilo (13) y el compuesto de vinilo se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo acetato de paladio/ tri-orto-tolilfosfina de la fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\{\text{P}(\text{o-Tol})_3\}_2$) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, hexano), en presencia

de una base (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 70 °C y 110 °C durante de 4 a 16 horas.

De forma alternativa, el compuesto de la fórmula (20) puede formarse a
5 partir de un éster de la fórmula (37):



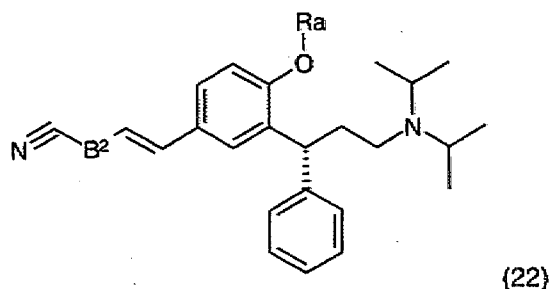
mediante reacción con un agente reductor (por ejemplo hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio) en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 0 °C y 100 °C
10 durante de 4 a 24 horas.

El éster de la fórmula (37) puede formarse a partir del bromuro de arilo de la fórmula (13) tal como se ha descrito anteriormente aquí mediante reacción con un anión de acetato terc-butílico catalizada por paladio. En un procedimiento habitual, el haluro de arilo (13) y el anión éster se hacen
15 reaccionar en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo dibencilidenacetato de paladio o acetato de paladio/ tri-*orto*-tolilfosfina de la fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\{\text{P}(\text{o-Tol})_3\}_2$) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, hexano), en presencia de una base (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico,
20 hidrógeno carbonato potásico, hexametildisilazida de litio). Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 0 °C y 110 °C

130

durante de 4 a 16 horas.

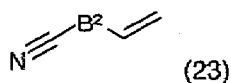
De forma alternativa, la amina de la fórmula (2) puede prepararse a partir del nitrilo correspondiente de la fórmula (22):



5 en la que B² es tal como se define anteriormente.

En un procedimiento habitual, el nitrilo de la fórmula (22) se trata produciendo la hidrogenación usando un catalizador metálico o una combinación de catalizadores (por ejemplo paladio sobre carbono; óxido de platino, níquel Raney®) en presencia de un disolvente (por ejemplo metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano) con una fuente de hidrógeno (por ejemplo formiato de amonio, ácido fórmico, hidrógeno) a una temperatura comprendida entre 20 °C y 90 °C, durante de 1 a 6 horas.

El nitrilo de la fórmula (22) puede prepararse mediante reacción del bromuro de arilo (13) con un alqueno de la fórmula (23):



15

En un procedimiento habitual, el haluro de arilo de la fórmula (13) se hace reaccionar con el alqueno de la fórmula (14) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo acetato de paladio/tri-*orto*-tolilfosfina de la fórmula Pd(OAc)₂/[P(*o*-Tol)₃]₂) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, hexano) en presencia

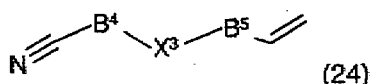
20

19/

de una base (por ejemplo trietilamina, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 70 °C y 110 °C durante de 4 a 16 horas.

El alqueno de la fórmula (23) puede ser comercial.

5 De forma alternativa, si el alqueno (23) es de la fórmula (24) siguiente:

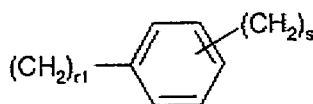


en la que X^3 es O o S,

B^4 es $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m$ en la que m es un número entero de 0 a 9 y B^5 es $(\text{CH}_2)_{n_1}$ en la que n_1 es un número entero de 1 a 7, y n_1+m está comprendido

10 entre 2 y 7 inclusive, o,

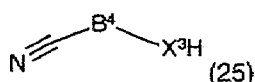
B^4 es un grupo de la fórmula:



en la que r_1 es un número entero de 1 a 6, s es un número entero de 0 a 6, y B^5 es un grupo $(\text{CH}_2)_{t_1}$ en la que t_1 es un número entero de 1 a 4, y $s+t_1$ está comprendido entre 1 y 4 inclusive y r_1+s+t_1 está comprendido entre 2 y 5 inclusive;

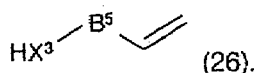
15

entonces dicho compuesto de la fórmula (24) puede formarse mediante reacción de un compuesto de la fórmula (25):



20

con un compuesto de la fórmula (26):

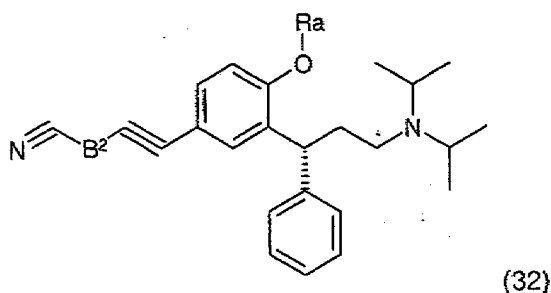


132

En un procedimiento habitual, uno del compuesto (25) o (26) se convierte primero en un haluro (por ejemplo bromuro, cloruro, yoduro) o sulfonato (por ejemplo mesilato) usando procedimientos estándar (por ejemplo trifenilfosfina/yodo; trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono; cloruro de tionilo; cloruro de metanosulfonilo/trietilamina) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo). Este producto después se hace reaccionar con el otro compuesto (26) o (25) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo agua, sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano) en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico) opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases (por ejemplo bromuro de tetraetilamonio) a una temperatura comprendida entre 25 °C y 120 °C, durante de 4 a 48 horas.

Los compuestos de las fórmulas (25) y (26) están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente usando procedimientos notorios.

De forma alternativa, la amina de la fórmula (2) puede prepararse a partir del nitrilo correspondiente de la fórmula (32):

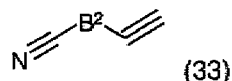


en la que B² es tal como se describe anteriormente.

En un procedimiento habitual, el nitrilo de la fórmula (32) se trata

produciendo la hidrogenación usando un catalizador metálico o una combinación de catalizadores (por ejemplo paladio sobre carbono; óxido de platino, níquel Raney®) en presencia de un disolvente (por ejemplo metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano) con una fuente de hidrógeno (por ejemplo formiato de amonio, ácido fórmico, hidrógeno) a una temperatura comprendida entre 20 °C y 90 °C, durante de 1 a 6 horas.

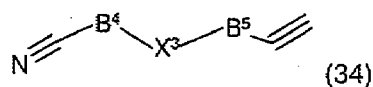
El nitrilo de la fórmula (32) puede prepararse mediante reacción del bromuro de arilo (13) con un alquino de la fórmula (33):



En un procedimiento habitual, el haluro de arilo de la fórmula (13) se hace reaccionar con el alquino de la fórmula (33) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina) paladio o acetato de paladio/tri-*orto*-tolilfosfina de la fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\{\text{P}(\text{o-Tol})_3\}_2$) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, hexano) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina, piperidina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 70 °C y 110 °C durante de 4 a 16 horas.

El alquino de la fórmula (33) puede ser comercial.

De forma alternativa, si el alquino (33) es de la fórmula (34) siguiente:



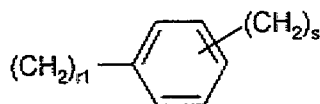
en la que X^3 es O o S,

B^4 es $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m$ en la que m es un número entero de 0 a 9 y B^5 es

134

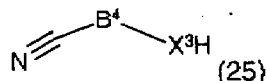
$(CH_2)_{n_1}$ en la que n_1 es un número entero de 1 a 7, y n_1+m está comprendido entre 2 y 7 inclusive, o,

B^4 es un grupo de la fórmula:

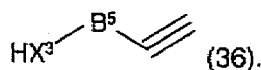


- 5 en la que r_1 , es un número entero de 1 a 6, s es un número entero de 0 a 6, y B^5 es un grupo $(CH_2)_{t_1}$ en la que t_1 es un número entero de 1 a 4, y $s+t_1$ está comprendido entre 1 y 4 inclusive y r_1+s+t_1 , está comprendido entre 2 y 5 inclusive;

- entonces dicho compuesto de la fórmula (34) puede formarse mediante
10 reacción de un compuesto de la fórmula (25):



con un compuesto de la fórmula (36):

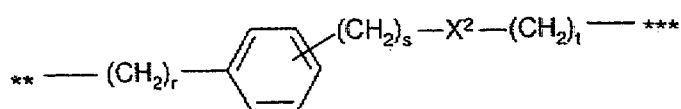


- En un procedimiento habitual, uno del compuesto (35) o (36) se
15 convierte primero en un haluro (por ejemplo bromuro, cloruro, yoduro) o sulfonato (por ejemplo mesilato) usando procedimientos estándar (por ejemplo trifenilfosfina/yodo; trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono; cloruro de tionilo; cloruro de metanosulfonilo/trietilamina) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, diclorometano, tolueno, *N,N*-
20 dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo). Este producto después se hace reaccionar con el otro compuesto (36) o (35) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo agua, sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-

dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano) en presencia de una base adecuada (por ejemplo hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico) opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases (por ejemplo bromuro de tetraetilamonio) a una temperatura
5 comprendida entre 25 °C y 120 °C, durante de 4 a 48 horas.

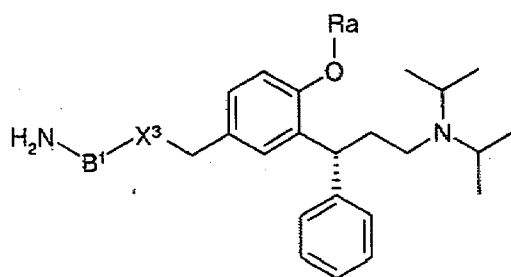
Los compuestos de la fórmula (35) y (36) están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente de acuerdo con procedimientos notorios.

Los compuestos de la fórmula (1) en la que B se selecciona de $-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n$, en la que n es 1 o un grupo de la fórmula



10

en la que t es 1, pueden prepararse mediante reacción de una amina de la fórmula (27):



(27)

en la que X^3 , B^1 y Ra son tal como se definen anteriormente, con un
15 bromuro de la fórmula (3).

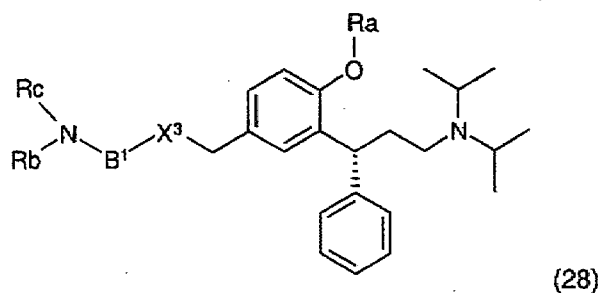
En un procedimiento habitual, la amina de la fórmula (27) se hace reaccionar con un bromuro de la fórmula (3) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo), opcionalmente en presencia
20 de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato

[36]

potásico, hidrógeno carbonato sódico) a una temperatura comprendida entre 80 °C y 120 °C, durante de 12 a 48 horas. Los grupos protectores después pueden eliminarse usando metodología estándar para la escisión de grupos protectores de oxígeno tales como los que se encuentran en el libro de texto T.

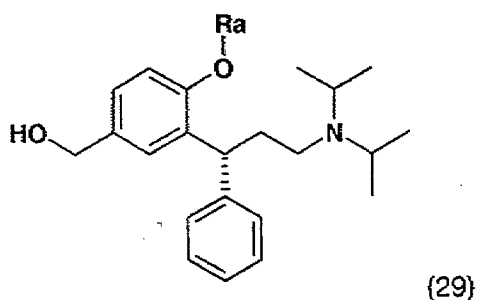
- 5 W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

La amina de la fórmula (27) puede prepararse a partir de la amina protegida correspondiente de la fórmula (28):

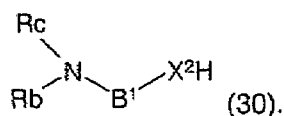


- 10 en la que Rb y Rc son tal como se definen anteriormente.

La amina (28) puede prepararse mediante reacción del alcohol (29):



con un compuesto de la fórmula (30):

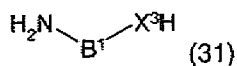


- 15 En un procedimiento habitual, el alcohol de la fórmula (29) se convierte

primero en un haluro (por ejemplo bromuro, cloruro, yoduro) o sulfonato (por ejemplo mesilato) usando procedimientos estándar (por ejemplo trifenilfosfina/yodo; trifenilfosfina/tetrabromuro de carbono; cloruro de tionilo; cloruro de metanosulfonilo/trietilamina) en presencia de un disolvente o mezcla
5 de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, diclorometano, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo). Este producto después se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (30) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo agua, sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano) en presencia de
10 una base adecuada (por ejemplo hidróxido sódico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico) opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases (por ejemplo bromuro de tetraetilamonio) a una temperatura comprendida entre 25 °C y 120 °C, durante de 4 a 48 horas.

El alcohol de la fórmula (29) puede prepararse a partir del aldehído de la
15 fórmula (7). En un procedimiento habitual el aldehído (7) se trata con un reductor (por ejemplo borohidruro sódico; hidruro de litio y aluminio) en presencia de un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano, metanol, tolueno) a una temperatura comprendida entre 0 °C y 40 °C, durante de 1 a 24 horas.

El compuesto de la fórmula (30) puede prepararse a partir de alcohol
20 comercial de la fórmula (31):



usando los procedimientos que se encuentran en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

25 Finalmente, si la amina (4) es de la fórmula (38) siguiente:



5



10

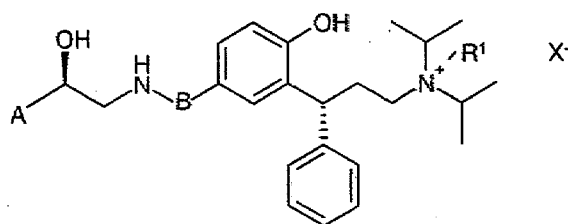
15 de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, diclorometano, tolueno, *N,N*-

139

dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo). Este producto después se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula (39) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano) opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 60 °C y 120 °C, durante de 4 a 48 horas.

De forma alternativa, puede emplearse un protocolo de Mitsunobu (por ejemplo azodicarboxilato de dietilo/trifenilfosfina) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 25 °C y 60 °C, durante de 2 a 4 horas.

Las sales de amonio cuaternario de los compuestos de la fórmula (1) incluyen compuestos de la fórmula



en la que R^1 se selecciona de H, alquilo C_1-C_4 , bencilo o fenetilo y X^- es un contraión adecuado tal como acetato, mesilato, xinafoato, tartrato, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato(s), nitrato, citrato, metanosulfonato, carboxilato con de 1 a 6 átomos de carbono, dicarboxilato con de 2 a 6 átomos de carbono, maleato, fumarato y benzoato. Para otras sales de amonio cuaternario aceptables, véase Int. J. Pharm, 33, 201-217 (1986). Preferiblemente X es acetato, fumarato, mesilato, bromuro, cloruro, sulfato, D y L tartrato o xinafoato. Dichas sales de amonio cuaternario pueden prepararse

140

haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (4) con un agente de alquilación R^1-X en la que el R^1 es un alquilo C_1-C_4 , bencilo o fenetilo y X es un grupo saliente adecuado (un grupo R^1-X preferido es yoduro metílico) en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo sulfóxido de dimetilo, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo, diclorometano) opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrógeno carbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 60 °C y 120 °C, durante de 4 a 48 horas. La sal de amonio cuaternario resultante del compuesto de la fórmula (4) después se desprotege y se hace reaccionar con un bromuro de la fórmula (3) tal como se describe anteriormente, para obtener dicha sal de amonio cuaternario del compuesto de la fórmula (1).

Durante algunas de las etapas del procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (1) que se describen anteriormente, puede ser necesario proteger funciones reactivas potenciales que no se desea que reaccionen, y escindir dichos grupos protectores posteriormente. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular pueden usarse procedimientos de protección y desprotección tales como los que describe T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de materiales iniciales novedosos que se usan en los procedimientos precedentes son convencionales y los reactivos y condiciones de reacción apropiados para su realización o preparación así como los procedimientos para aislar los productos

ult

deseados serán notorios para los expertos en la técnica haciendo referencia a los precedentes de la bibliografía y los ejemplos y preparaciones hasta la fecha.

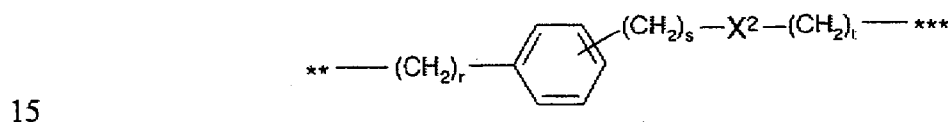
También, los compuestos de la fórmula (1) así como los intermedios para su preparación pueden purificarse de acuerdo con diversos procedimientos notorios, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

Definiciones preferidas de B son tal como se indican a continuación.

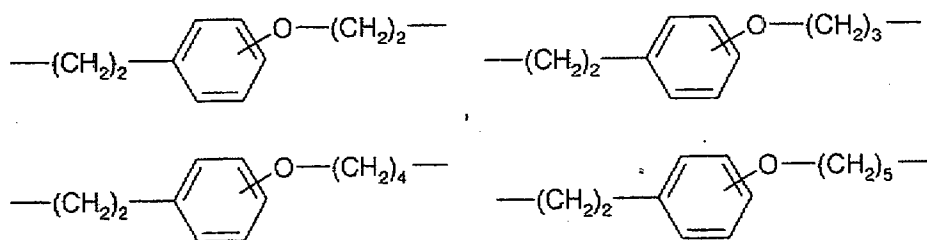
De acuerdo con una realización, se prefieren $(CH_2)_8$, $(CH_2)_9$ y $(CH_2)_{10}$ cuando B es un alquileo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C_1-C_4 .

De acuerdo con otra realización, se prefieren $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3$, $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_4$ y $-(CH_2)_7-O-$ cuando B es de la fórmula $^{**}-(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-^{***}$.

De acuerdo con otra realización cuando B es de la fórmula:

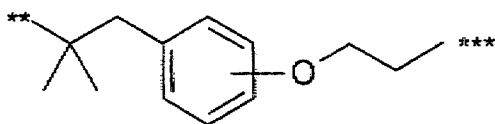


entonces se prefieren los siguientes:



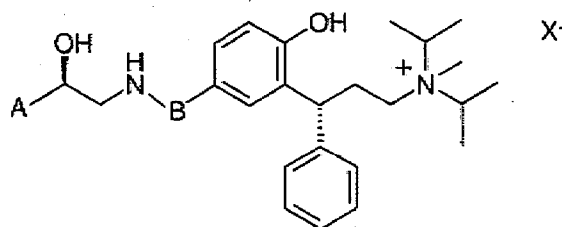
Preferiblemente, el oxígeno está en la posición meta o para. Más preferiblemente el oxígeno está en la posición para.

20 De acuerdo con otra realización, cuando B es de la fórmula:



Entonces se prefiere el oxígeno en la posición para.

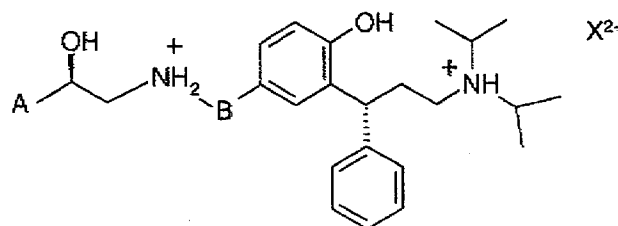
También se prefieren las sales de amonio cuaternario de los compuestos de la fórmula (1). Sales de amonio cuaternario preferidas son:



5

en la que X es acetato, fumarato, mesilato, bromuro, cloruro, sulfato, D y L tartrato o xinafoato.

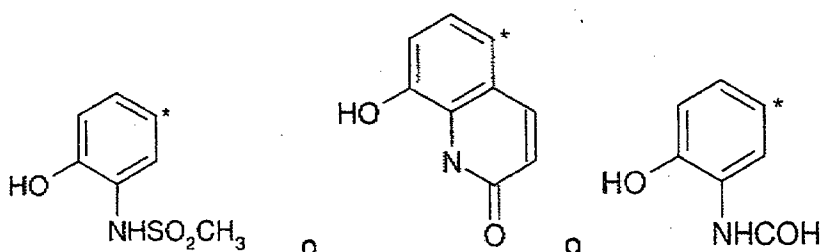
De acuerdo con otra realización de la presente invención, también se prefieren las sales de amonio cuaternario de la fórmula:



10

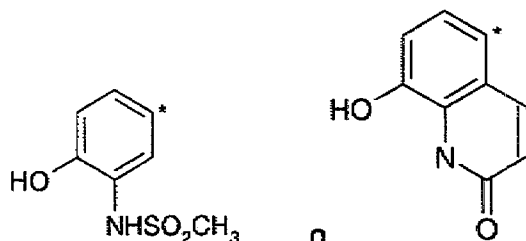
en la que X es succinato.

Preferiblemente A es un grupo de la fórmula:



143

Más preferiblemente, A es un grupo de la fórmula:



Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención

son:

- 5 N-(5-[(1R)-2-[(10-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}-decil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil)metanosulfonamida;
- N-(5-[(1R)-2-[(2-{4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}propoxi)fenil}etil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;
- 10 N-(5-[(1R)-2-[(2-{4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil}etil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;
- N-(5-[(1R)-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenoxi}heptil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil)metanosulfonamida;
- 15 N-(5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil}etil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;
- N-(5-[(1R)-2-[(6-{4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)hexil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;
- 20 N-(5-[(1R)-2-[(2-{4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil}etil)amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}formamida;

[initials]

5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona;

5-[(1R)-1-[[hidroxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]bencen-1,3-diol;

5 N-{5-[(1R)-2-({2-[3-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(2-{3-[2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]fenoxi}etil)fenol;

10 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]bencen-1,3-diol;

N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}formamida;

15 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona;

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(2-{4-[2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]fenoxi}etil)fenol;

N-(5-{(1R)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}octil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;

20 N-(5-{(1R)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}pentil)oxi]fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(4-{4-[2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]fenoxi}butil)fenol;

25 sal succinato de N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-

105

fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-2-
hidroxifenil}metanosulfonamida; y

- 5 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-
hidroxifenil}etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-
2(1H)-ona,
o, si fuera apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o sus
variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos más preferidos de acuerdo con la invención son:

- 10 N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-
hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-2-
hidroxifenil}metanosulfonamida;
N-{5-[(1R)-2-{{6-[4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-
hidroxifenil}butoxi)hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida;
5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-
15 hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona;
N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-
hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil}formamida;
5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-
hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona;
20 sal succinato de N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-
fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-2-
hidroxifenil}metanosulfonamida; y
5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-
hidroxifenil}etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-
25 2(1H)-ona,

11/16

o, si fuera apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o sus variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (1) y sales de amonio cuaternario de los mismos incluyen las sales de adición
5 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. Ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato,
10 hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 1,5-naftalendisulfonato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y
15 trifluoroacetato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

20 También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

25 Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (1) y

sales de amonio cuaternario de los mismos pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (1) con el ácido o base deseados;
- 5 (ii) eliminando un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de la 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 la fórmula (1) en otra
- 10 mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones habitualmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización de la

15 sal resultante puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado.

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de

20 disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

En el alcance de la invención están incluidos complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco y huésped en los que, al contrario que en los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están

25 presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se

incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de
5 tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

En lo sucesivo, todas las referencias a compuestos de la fórmula (1) incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos y a solvatos y complejos de sus sales.

10 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula (1) tal como se definen anteriormente en el presente documento, incluidos todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, sus profármacos e isómeros (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se definen más adelante y compuestos de la fórmula (1) marcados
15 isotópicamente.

Tal como se ha indicado, los denominados "profármacos" de los compuestos de la fórmula (1) están también dentro del alcance de la invención. Así, ciertos derivados de compuestos de la fórmula (1) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, cuando se administran al
20 interior o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de la fórmula (1) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de los profarmacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y
25 "Bioreversible Carriers in Drug Design" Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche,

149

American Pharmaceutical Association).

Profármacos de acuerdo con la invención pueden producirse, por ejemplo, sustituyendo funciones apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (1) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "prorestos" tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- 10 (ii) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ o $-\text{NHR}^2$);
- (iv) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo amino 15 secundario, un derivado primario del mismo ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); y
- (vi) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado ácido carboxílico del mismo ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

20 Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias mencionadas anteriormente.

Además, ciertos compuestos de la fórmula (1) pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de la fórmula (1).

25 También se incluyen en el alcance de la invención metabolitos de los

150

compuestos de la fórmula (1), es decir, compuestos que se forman *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

(i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);

(ii) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$).

En el alcance de la presente invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (1), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomería y las mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas sales de adición de ácidos o de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales notorias para los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

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 el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía de líquidos a presión elevada (HPLC) quiral.

De forma alternativa, el racemato (o un precursor racémico) pueden hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (1)

151

contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tales como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros convertirse en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondientes por medios notorios para una persona experta.

Compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, habitualmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, habitualmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, habitualmente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, habitualmente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula (1) en la que uno o más átomos son reemplazados por 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.

Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I , y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y

152

^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (1), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio es decir ^3H , y carbono 14, es decir ^{14}C son particularmente útiles para este fin
5 en vista de la facilidad de su incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , pueden lograr ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o necesidad de
10 dosis menores, y por lo tanto pueden 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 por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (1)
15 generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los que se describen en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

20 Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , acetona d_6 , o DMSO d_6 .

Los compuestos de la fórmula (1), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, son compuestos farmacéuticamente activos
25 valiosos, que son adecuados para el tratamiento y profilaxis de numerosos

193

trastornos en los que el agonismo del receptor β_2 y el antagonismo del receptor muscarínico pueden inducir beneficio, en particular las enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias.

Compuestos de la invención para uso farmacéutico pueden ser administrados en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede utilizarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o combinados con otro u otros compuestos de la invención o combinados con otro u otros fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). De forma general, se administrarán en forma de formulación asociada a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del/de los compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente obvias para los expertos 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 penetre en el tubo gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual por las que el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

- 5 Formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las rellenas de líquido), gomas de mascar, multiparticulados y nanoparticulados, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.
- 10 Formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden
- 15 prepararse formulaciones líquidas mediante reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecito.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación que se disuelven rápido, que se disgregan rápido tales como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986 de

20 Liang y Chen (2001).

Para formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede comprender de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos de forma general contienen

25 un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico,

carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilos inferiores, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. De forma general, el disgregante

5 comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

De forma general se usan aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y

10 sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada desecada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

15 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 de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% en peso a 1% en

20 peso del comprimido.

Los comprimidos de forma general también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes de forma general comprenden de 0,25 a

25 10% en peso, preferiblemente de 0,5 a 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento del sabor.

Comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

Las mezclas de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. De forma alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en húmedo, en seco, o en fundido, congelarse en estado fundido, o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Típicamente las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación en película fina que son solubles en agua o que se hinchan con el agua, flexibles, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de la fórmula (1), un polímero que forma películas, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente de modificación de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

15X

El compuesto de la fórmula (1) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente del 20% en peso a 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta el 88% en peso de los solutos. De forma alternativa, el compuesto de la fórmula (1) puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

El polímero que forma películas puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo del 0,01% en peso a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la salivación, agentes refrigerantes, codisolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes de enmascaramiento del sabor.

Películas de acuerdo con la invención típicamente se preparan mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte o papel que puede desprenderse. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado típicamente en una secadora recubridora combinada o mediante liofilización o a vacío.

Formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

150

Formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Se pueden encontrar los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de energía alta y partículas recubiertas y osmóticas en
5 Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 de Verma y cols (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, al músculo o a un órgano interno. Vías
10 adecuadas para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

15 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (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 una forma seca para usar junto con un vehículo
20 adecuado tal como agua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar notorias para los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la fórmula (1) que se usan en la
25 preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de

154

técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

Formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares con fármacos y microesferas de ácido poli(*dl*-lacticocoglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88(10), 955-958 de Finnin y Morgan (Octubre 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo Powderject™, Bioject™, etc.).

Formulaciones para la administración tópica pueden formularse para

p. 60

que sean de liberación inmediata y/o modificada. Formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de un particulado de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o en forma de una pulverización de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa procesos electrodinámicos para producir una atomizado fino), o nebulizador, usando o no un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo, un(os) propelente(s) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto medicamentoso se microniza a un tamaño adecuado para administrar mediante inhalación (típicamente menos de 5 μm). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado apropiado, tal como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento de fluidos

(61)

supercríticos para formar nanopartículas, homogenización a presión elevada, o desecación por pulverización.

Cápsulas (formadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento, tal como *l*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato, preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para usar en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir un atomizado fino puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento y el volumen por accionamiento puede variar de 1 a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de la fórmula (1), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención para administración inhalada/intranasal.

Formulaciones para la administración inhalada/intranasal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

162

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosis se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de la fórmula (1). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis fraccionadas durante el día.

Los compuestos de la fórmula (1) son particularmente adecuados para una administración mediante inhalación.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auricular incluyen ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas.

25 Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado,

PATENTE DE INVENCIÓN

08-99623

2/2.

163

poli(alcoholvinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelán, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Formulaciones para la administración ocular/auricular pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, dirigida o programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades solubles macromoleculares, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad, para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

De forma general se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías administración. Pueden usarse complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco puede usarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las que se usan más comúnmente para estos fines son las alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional WO 94/11172, WO 94/025 y WO 98/55148.

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de

164

compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está en el 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, pueden combinarse de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la Fórmula (1) de acuerdo con la invención, y medios para mantener dichas composiciones separadas, tal como un envase, frasco dividido o envase de lámina de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el familiar envase blister que se usa para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, parenterales, para administrar las diferentes composiciones con intervalos de dosis diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la conformidad, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de lo que se denomina un recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está habitualmente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis intravenosa diaria puede requerir solamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una única dosis o en dosis fraccionadas y puede, dependiendo del juicio del médico, quedar fuera del intervalo habitual que se proporciona en la presente memoria.

Estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tenga un peso de aproximadamente 65 a 70 kg. El médico fácilmente podrá determinar dosis para los sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

5 Para evitar dudas, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse
10 combinados con uno o más agentes terapéuticos adicionales para su administración conjunta a un paciente para obtener algún resultado terapéutico final 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)
15 signos y síntomas tales como falta de aliento, tos. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de la fórmula (1), o una sal, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, o uno o más agonistas de β_2 , antagonistas muscarínicos o compuestos activos como agonistas de β_2 y como antagonistas muscarínicos
20 conocidos en la técnica. Más habitualmente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán de entre una clase diferente de agentes terapéuticos.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "administración conjunta", "administrados conjuntamente" y "combinados con", en referencia a
25 los compuestos de la fórmula (1) y otro u otros agentes terapéuticos, se

166

pretende que signifiquen y de hecho se refiere e incluye lo siguiente:

. administración simultánea de dichos compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) combinados a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma farmacéutica que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

. administración sustancialmente simultánea de dichos compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) combinados a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas separadas que son administradas sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente, momento a partir del cual dichos componentes son liberados sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

. administración secuencial de dichos compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) combinados a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas separadas que son administradas en momentos consecutivos a dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, momento a partir del cual dichos componentes son liberados en momentos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y

. administración secuencial de dichos compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) combinados a un paciente que necesite tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma farmacéutica que libera dichos componentes de forma controlada, momento a partir del cual se administran de forma concurrente, consecutiva y/o

superpuesta al mismo tiempo y/o en momentos diferentes a dicho paciente, donde cada parte puede administrarse o por la misma vía o por vías diferentes.

Ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse combinados con el/los compuesto(s) de la fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones del/de los mismo(s) farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero en modo alguno se limitan a:

- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP),
- (b) antagonistas de leucotrienos (LTRA) que incluyen antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄,
- (c) antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas de H₁ y H₃,
- (d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,
- (e) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (f) teofilina,
- (g) cromoglicato sódico,
- (h) inhibidores de COX tanto inhibidores no selectivos como selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE),
- (i) antagonistas de los receptores de prostaglandinas e inhibidores de prostaglandina sintasa,
- (j) glucocorticoesteroides orales e inhalados,
- (k) agonistas disociados del receptor de corticoides (DAGR);
- (l) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias

160

endógenas,

(m) agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),

(n) inhibidores de las moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4,

5 (o) antagonistas de los receptores de quinina B₁ y B₂,

(p) agentes inmunosupresores, que incluyen inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina,

(q) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),

(r) antagonistas de los receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃,

10 (s) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa,

(t) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b,

(u) inhibidores de uroquinasa,

(v) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2,

15 (w) moduladores de la ruta de NFK β , tales como inhibidores de IKK,

(x) moduladores de las rutas de señalización de las citoquinas tales como p38 MAP quinasa, PI3 quinasa, JAK quinasa, syk quinasa, EGFR o MK-2,

(y) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,

20 (z) agentes que potencian las respuestas a los corticoesteroides inhalados.

(aa) antibióticos y agentes antivíricos eficaces contra microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio,

(bb) inhibidores de HDAC,

25 (cc) antagonistas de CXCR2,

Kd

(dd) antagonistas de integrina,

(ee) quimioquinas,

(ff) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC),

5 (gg) agonistas de P2Y2 y agonistas de receptores de otros nucleótidos,

(hh) inhibidores de tromboxano,

(ii) niacina, y

(jj) factores de adhesión que incluyen VLAM, ICAM, y ELAM.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de

10 los compuestos de la fórmula (1) con:

- antagonistas de H3,

- inhibidores de PDE4,

- glucocorticoesteroides orales e inhalados,

- agonistas disociados del receptor de corticoides (DAGR),

15 - agonistas del receptor de adenosina A2a,

- Moduladores de las rutas de señalización de citoquinas tales como

p38, MAP quinasa, PI3 quinasa, JAK quinasa, syk quinasa, EGFR o MK-2, o

- antagonistas de leucotrienos (LTRA) que incluyen antagonistas de

LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄.

20 De acuerdo con la presente invención, se prefiere más la combinación de los compuestos de la fórmula (1) con glucocorticoesteroides, que incluyen prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida, mometasona furoato y mometasona furoato monohidratado y en particular
25 glucocorticoesteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos

reducidos.

Debe apreciarse que todas las referencias en la presente memoria a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos de la fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar
5 con el receptor β_2 y con los receptores muscarínicos colinérgicos, y así tienen un amplio abanico de aplicaciones terapéuticas, tal como se describe en más detalle a continuación, debido al papel esencial que desempeña el receptor β_2 y los receptores muscarínicos en la fisiología de todos los mamíferos.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a
10 los compuestos de la fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones en los que están implicados el receptor β_2 y/o los receptores muscarínicos. Más específicamente, la presente invención también se refiere a los compuestos de la fórmula (1), o sales, formas
15 derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones que se seleccionan del grupo constituido por:

asma de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular asma que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por asma atópica, asma
20 no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio,
25 asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma

174

infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozoica o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancias de la infancia y bronquiolitis,

5 . broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias menores, y enfisema,

10 . enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociadas o no asociadas a EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome disneico del adulto (SDA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente al tratamiento con otros fármacos y enfermedad
15 de las vías respiratorias que está asociada a la hipertensión pulmonar,

20 . bronquitis de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular bronquitis que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruprosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

. lesión pulmonar aguda,

25 . bronquiectasia de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular bronquiectasia que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia saculada, bronquiectasia fusiforme,

172

bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

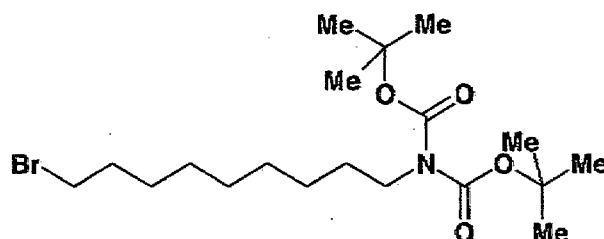
Todavía un aspecto adicional de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, para la
5 fabricación de un fármaco que tiene una actividad de agonista de β_2 y una actividad de antagonista de M_3 . En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones de los mismos farmacéuticamente aceptables, para la
10 fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que implican los receptores β_2 y M_3 , en particular las enfermedades y/o afecciones que se enumeran anteriormente.

Como consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante para tratar un mamífero, que incluye
15 un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (1), o una sal, forma derivada o composición del mismo farmacéuticamente aceptable. Más precisamente, la presente invención proporciona un procedimiento particularmente interesante para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 que implican los receptores β_2 y M_3 , en un
20 mamífero, que incluye un ser humano, en particular las enfermedades y/o afecciones que se enumeran anteriormente, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (1), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de
25 la fórmula (1):

Preparación 1

(9-Bromononil)imidocarbonato di-terc-butílico



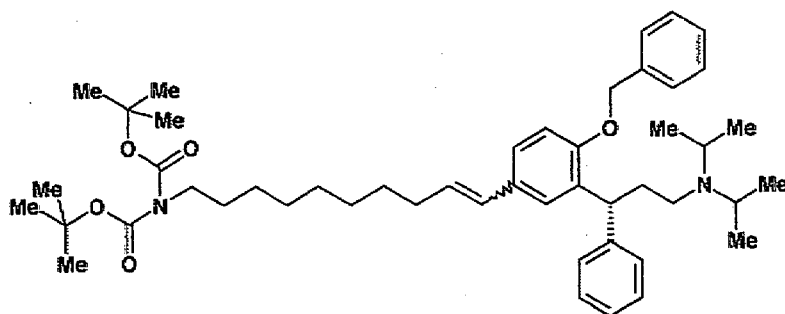
Se añadió hidruro sódico (1,31 g de una dispersión al 60% en aceite,
 5 30,0 mmol) en una porción a una solución en agitación de iminodicarbamato di-
 terc-butílico (6,50 g, 30,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 0 °C en
 atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y
 después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se
 enfrió a 0 °C y se añadió 1,9-dibromononano (8,60 g, 30,0 mmol) gota a gota,
 10 la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días.
 Se añadieron éter dietílico (50 ml) y agua (20 ml) con precaución y se
 separaron las fases orgánicas, la fase acuosa se lavó con éter dietílico (50 ml)
 y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el
 disolvente se eliminó a vacío proporcionando un aceite transparente. El aceite
 15 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con
 éter dietílico:hexano (10/90 en volumen) proporcionando el compuesto del
 título en forma de un aceite incoloro, 5,80 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,30 (10H, m), 1,50 (20H, m), 1,83
 (2H, m), 3,42 (2H, t), 3,58 (2H, t) ppm.

20 Preparación 2

[10-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}dec-9-
 en-1-il]imidodicarbonato di-terc-butílico

17d



(9-Bromononil)imidocarbonato di-terc-butílico (Preparación 1, 1,80 g, 4,26 mmol) y trifenilfosfina (2,00 g, 7,63 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (40 ml) y se calentaron a reflujo durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se redujo a vacío a 8 ml. La reacción se calentó a reflujo durante 12 horas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando la sal fosfonio intermedia en forma de una goma. La goma (1,70 g, 2,48 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butil-litio (0,90 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 2,25 mmol) gota a gota proporcionando una solución naranja que después se calentó a 0 °C y se agitó durante 45 minutos. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]benzaldehído (Preparado de acuerdo con el documento WO 2005/012227, 320 mg, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas y después se vertió sobre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Las fases orgánicas se separaron, se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (90/10/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de

175

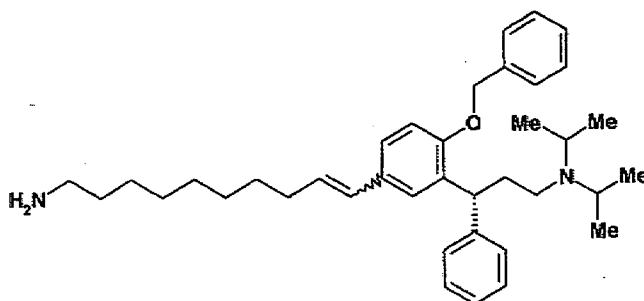
una goma blanca, 140 mg.

EMBR: m/z 755,7 $[M+H]^+$.

Preparación 3

10-{4-(Benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}dec-9-

5 en-1-amina



Se añadió ácido clorhídrico (10,0 ml de una solución 2 M en éter dietílico) en una porción a una solución en agitación de [10-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}dec-9-en-1-il]imidodicarbonato di-
 10 terc-butilico (Preparación 2, 450 mg, 0,59 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas y el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (20 ml). Las fases
 15 orgánicas se separaron, se lavaron con agua (10 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (90/10/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 180 mg.

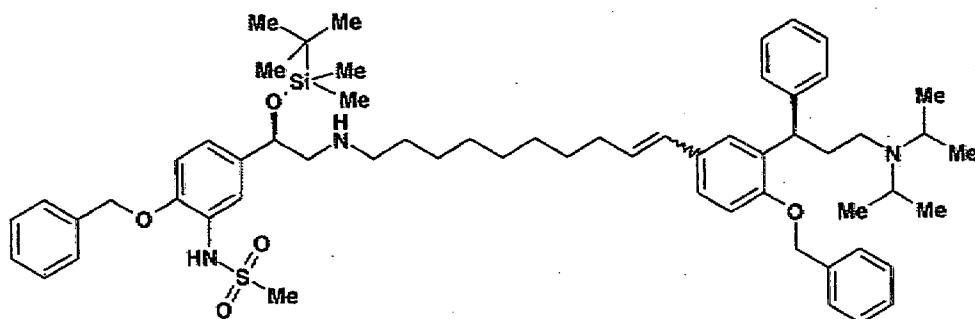
EMBR: m/z 556 $[M+H]^+$.

20

Preparación 4

N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[10-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}dec-9-en-1-il]imidodicarbonato di-terc-butilico]-1-fenilpropil]fenil}dec-9-en-1-amina

(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}dec-9-en-1-il]amino}-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida

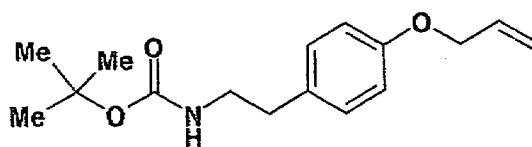


10-[4-(Benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]dec-9-en-1-amina (Preparación 3, 170 mg, 0,33 mmol) y N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO2005/080324, 180 mg, 0,33 mmol) se calentaron a 90 °C en sulfóxido de dimetilo (0,5 ml) durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y se separaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (10 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniac 880 (80/20/2,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 90 mg.

15 EMBR: m/z 989 $[M+H]^+$.

Preparación 5

{2-[4-(aliloxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico



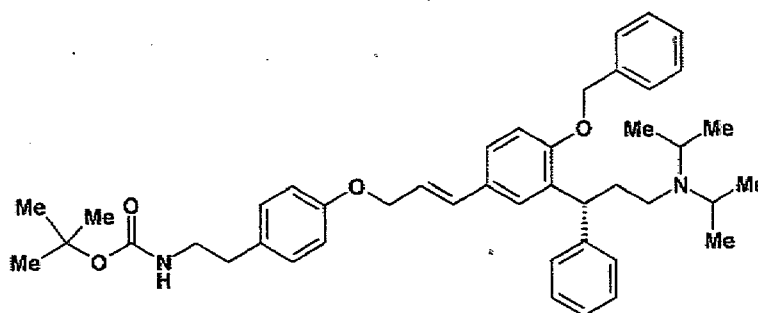
Se añadió bromuro de alilo (2,10 ml, 24,8 mmol) en una porción a una

suspensión de carbonato potásico (4,40 g, 31,8 mmol) y [2-(4-hidroxifenil)etil]carbamato terc-butílico (Preparado de acuerdo con Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 1074, 5,00 g, 21,1 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadieron éter dietílico (50 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando un aceite transparente. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (25/75 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 3,80 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,42 (9H, s), 2,78 (2H, m), 3,37 (2H, m), 4,58 (3H, m), 5,28 (1 H, dd), 5,40 (1 H, dd), 6,10 (1 H, m), 6,84 (2H, d), 7,10 (2H, d) ppm.

Preparación 6

[2-(4-[(2E)-3-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}prop-2-en-1-il]oxi}fenil)etil]carbamato terc-butílico



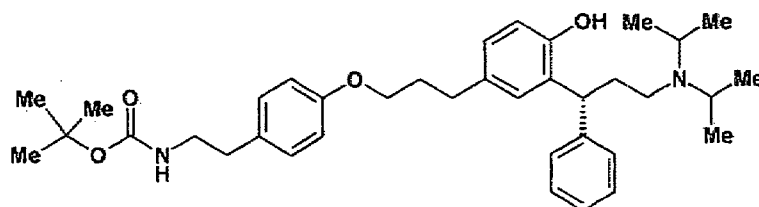
(3R)-3-[2-(benciloxi)-5-bromofenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (Preparada de acuerdo con el documento WO1994/11337, 800 mg, 1,66 mmol), {2-[4-(aliloxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico (Preparación 5, 924 mg,

3,33 mmol), acetato de paladio (37 mg, 0,16 mmol), tri(o-tolil)fosfina (101 mg, 0,33 mmol), y diisopropiletilamina (435 μ l, 2,50 mmol) se calentaron a 90 °C en acetonitrilo (10 ml) en atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml). Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniac 880 (90/10/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 475 mg.

EMBR: m/z 677 $[M+H]^+$.

Preparación 7

{2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxfenil}propoxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico



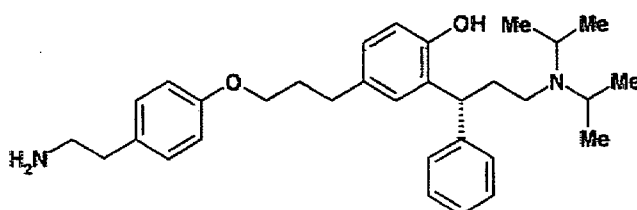
15

[2-(4-{[(2E)-3-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}prop-2-en-1-il]oxi}fenil)etil}carbamato terc-butílico (Preparación 6, 475 mg, 0,70 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (50 mg). La reacción se calentó a 40 °C en 344,75 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de ArbocelTM, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 400 mg.

EMBR: m/z 589 $[M+H]^+$.

Preparación 8

4-{3-[4-(2-aminoetil)fenoxi]propil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol



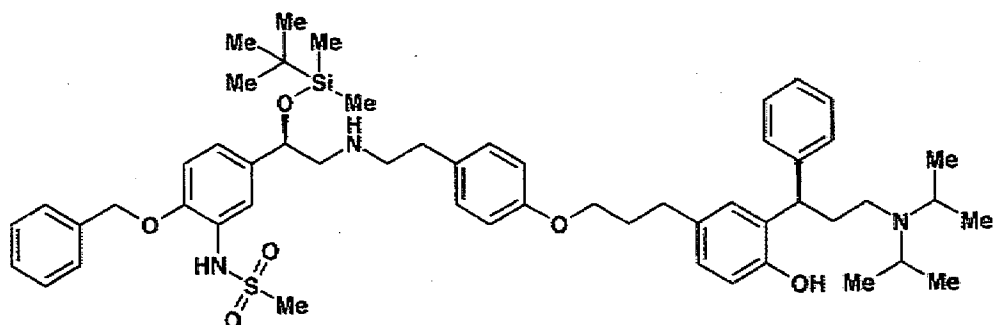
- 5 {2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}propoxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico (Preparación 7, 400 mg, 0,68 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se añadió ácido clorhídrico (10 ml de una solución 2 M en éter dietílico) a la solución en agitación a 0 °C. Después de 3 horas el disolvente se eliminó a vacío, y se añadieron acetato de
- 10 etilo (20 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y se separaron las fases orgánicas. La acuosa se lavó con diclorometano:metanol (90:10, en volumen, 2x20 ml) y las fases orgánicas combinadas, se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con
- 15 diclorometano:metanol:amoníaco 880 (80/20/2,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 135 mg.

EMBR: m/z 489 $[M+H]^+$.

Preparación 9

- 20 N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-{2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}propoxi)fenil]etil}amino)-etil]fenil}metanosulfonamida

180



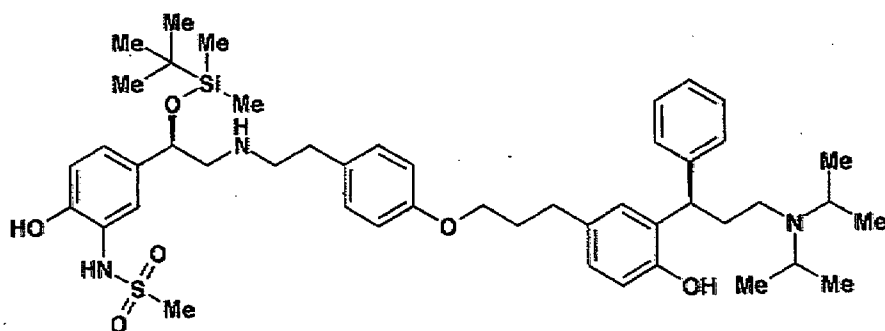
4-{3-[4-(2-aminoetil)fenoxi]propil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 8, 134 mg, 0,27 mmol) y N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO2005/080324, 145 mg, 0,28 mmol) se calentaron a 90 °C en sulfóxido de dimetilo (0,5 ml) durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y se separaron las fases orgánicas. La acuosa se lavó con acetato de etilo (20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (80/20/2,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 101 mg.

EMBR: m/z 923 $[M+H]^+$.

15

Preparación 10

N-{5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]propoxi)fenil]etil]amino)etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida

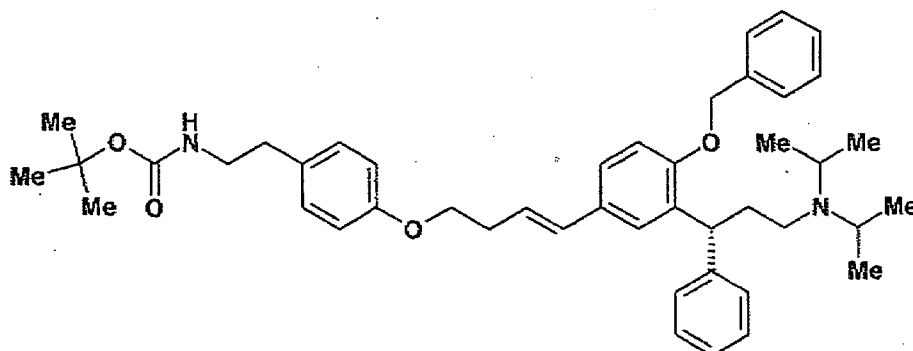


N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{{2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}propoxi)fenil]etil}amino)etil]fenil]-metanosulfonamida (Preparación 9, 100 mg, 0,11 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se añadieron formiato de amonio (68 mg, 1,07 mmol) e hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (20 mg). La reacción en agitación se calentó a 90 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Arbocel™, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio amarillo, 98 mg.

EMBR: m/z 833 $[M+H]^+$.

Preparación 11

[2-(4-[[[(3E)-4-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]but-3-en-1-il]oxi}fenil]etil]carbamato terc-butílico



15

[2-(4-Hidroxifenil)etil]carbamato terc-butílico (Preparado de acuerdo con

182

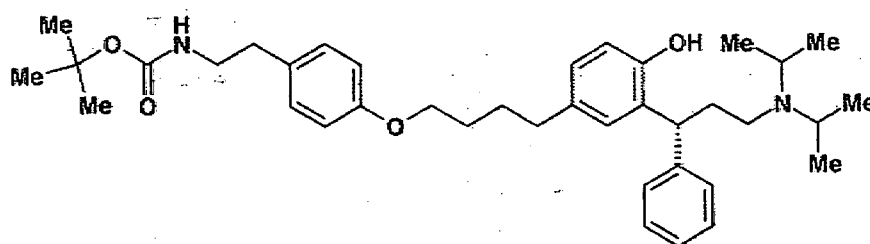
Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 1074, 1 g, 4,2 mmol) se disolvió en dimetilformamida (8 ml) y se añadió carbonato potásico (698 mg, 5,1 mmol), seguido de 4-bromobut-1-eno (0,51 ml, 5,1 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C. Después de 5 horas se enfrió a temperatura ambiente, después se
5 añadieron una porción adicional de carbonato potásico (698 mg, 5,1 mmol) y 4-bromobut-1-eno (0,51 ml, 5,1 mmol) y la mezcla se volvió a calentar a 60 °C. Después de 18 horas se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron una porción adicional de carbonato potásico (698 mg, 5,1 mmol) y 4-bromobut-1-eno (0,51 ml, 5,1 mmol) y la mezcla se volvió a calentar a 60 °C. Después de
10 otras 5 horas se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadieron una porción adicional de carbonato potásico (350 mg, 2,5 mmol) y 4-bromobut-1-eno (0,25 ml, 2,5 mmol) y la mezcla se volvió a calentar a 60 °C. Se dejó agitar toda la noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se
15 eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con pentano/acetato de etilo (80/20 en volumen). La reacción anterior se repitió proporcionando 1,1 g de intermedio, que se disolvió en acetonitrilo (10 ml), se añadieron (3R)-3-[2-(benciloxi)-5-bromofenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (preparada de acuerdo con el documento
20 WO9411337, 1,2 g, 2,5 mmol), tris(2-metilfenil)fosfina (760 mg, 2,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,87 ml, 4,99 mmol) y la mezcla se desgasificó con una corriente de gas argón. Se añadió diacetato de paladio (280 mg, 1,25 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitar toda la noche. La mezcla se filtró a través de
25 Arbocel™ y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua y se extrajo con

acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 96/4/0,4 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora, 1,45 g.

EMBR: m/z 691 $[M+H]^+$.

Preparación 12

{2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico



10

[2-(4-{[(3E)-4-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}but-3-en-1-il]oxi}fenil)etil]carbamato terc-butílico (Preparación 11, 725 mg, 1,05 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se añadieron hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 181 mg, 0,25 mmol) y después formiato de amonio (529 mg, 8,39 mmol) y se calentó a 80 °C durante 5 minutos después se agitó a 75 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de Arbocel™ y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (97/3/0,3 a 94/6/0,6 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 460 mg.

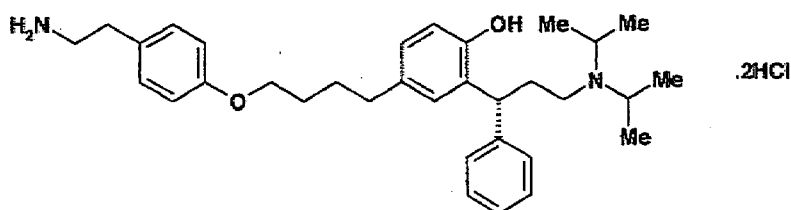
20

EMBR: m/z 603 $[M+H]^+$.

1811

Preparación 13

sal bis clorhidrato de 4-[4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil]-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol

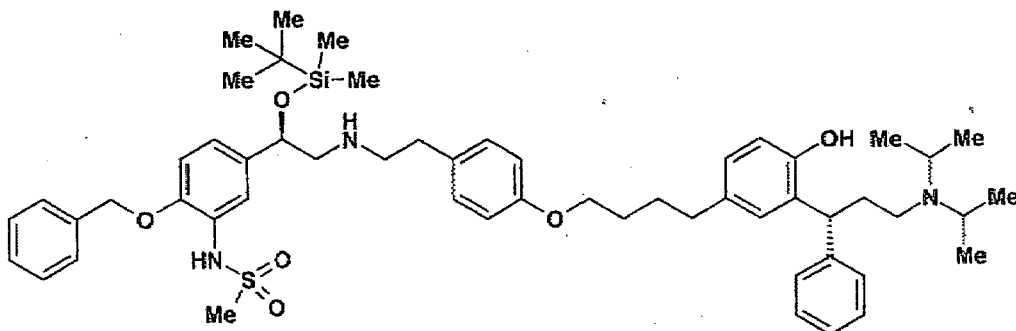


- 5 {2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico (Preparación 12, 450 mg, 0,75 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en éter dietílico, 6 ml, 12 mmol) seguido de etanol (1 ml). Después de 3 días, los disolventes se eliminaron a vacío proporcionando el
- 10 compuesto del título en forma de una espuma amarilla, 420 mg.

EMBR: m/z 503 [M(base libre)+H]⁺.

Preparación 14

- N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]fenil]metanosulfonamida
- 15



Sal bis clorhidrato de 4-[4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil]-2-[(1R)-3-

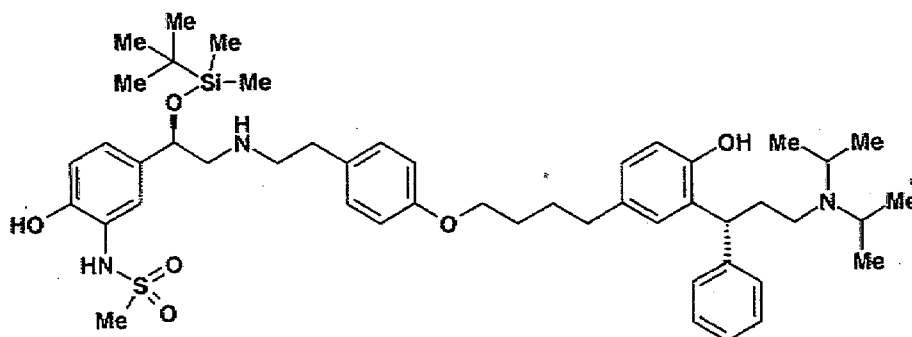
185

(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 13, 420 mg, 0,73 mmol), N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}-metanosulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO2005/080324, 375 mg, 0,73 mmol), hidrógeno carbonato sódico (245 mg, 2,92 mmol) y yoduro potásico (121 mg, 0,73 mmol) se añadieron a acetonitrilo (15 ml) y se calentaron a 90 °C durante 30 minutos y se dejaron a temperatura ambiente durante 48 horas, se añadió agua y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (97/3/0,3 a 92/8/0,8 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 207 mg.

EMBR: m/z 937 $[M+H]^+$.

Preparación 15

15 N-{5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida



20 N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]fenil}-

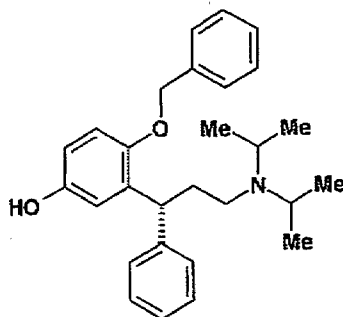
36

metanosulfonamida (Preparación 14, 200 mg, 0,2 mmol) e hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 50 mg, 0,07 mmol) se disolvieron en etanol (5 ml), después se añadió formiato de amonio (74 mg, 1,2 mmol) y se calentó a 80 °C durante 5 minutos después se agitó a 75 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de ArbocelTM y el disolvente se eliminó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 190 mg.

EMBR: m/z 847 $[M+H]^+$.

Preparación 16

10 4-(Benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol



4-(Benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]benzaldehído

(preparado de acuerdo con el documento WO2005012227, 1 g, 2,32 mmol) se disolvió en metanol (40 ml), se añadió ácido sulfúrico (2 M, 6 ml) y después peróxido de hidrógeno (30% en peso en agua, 2 ml), y la mezcla de reacción se dejó agitar toda la noche. La mezcla se fraccionó entre agua y éter dietílico, la fase orgánica se separó, se lavó con solución saturada de sulfito sódico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (24/1/0,1 a 23/2/0,2 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de

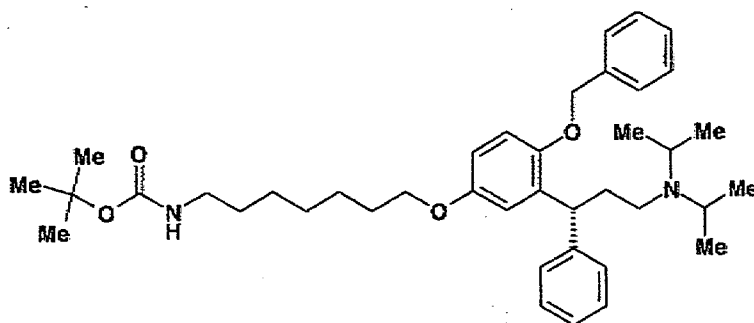
color amarillo claro, 560 mg.

EMBR: m/z 418 $[M+H]^+$.

Preparación 17

(7-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-

5 fenilpropil]fenoxi}heptil)imidodicarbonato di-terc-butilico



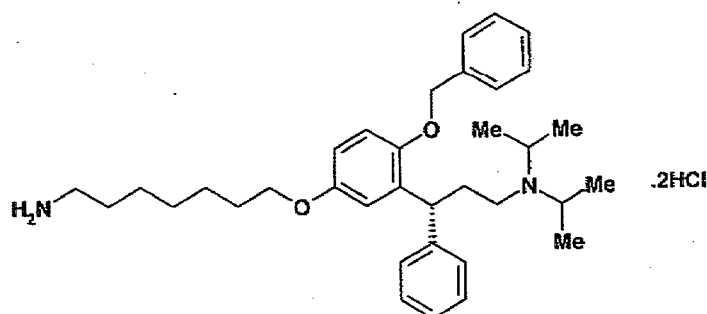
4-(Benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-phenylpropyl]fenol (Preparación 16, 150 mg, 0,36 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), se añadió carbonato de cesio (140 mg, 0,43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió (7-bromoheptil)carbamato terc-butilico (preparado de acuerdo con J. Med. Chem., 1994, 137, páginas 2537-2551; 170 mg, 0,43 mmol), disuelto en dimetilformamida (1 ml), y se calentó a 70 °C. Después de 2,5 horas, se añadió carbonato de cesio (70 mg, 0,22 mmol) y después de otros 10 minutos se añadió (7-bromoheptil)carbamato terc-butilico (70 mg, 0,18 mmol). Después de 1 hora se añadieron carbonato de cesio (20 mg, 0,06 mmol) y (7-bromoheptil)carbamato terc-butilico (35 mg, 0,09 mmol) y después de 1 hora a 70 °C la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días antes de la adición de agua y salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con

diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 95/5/0,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora, 220 mg.

EMBR: m/z 731 $[M+H]^+$.

5 Preparación 18

Sal bis clorhidrato de 7-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenoxi}heptan-1-amina



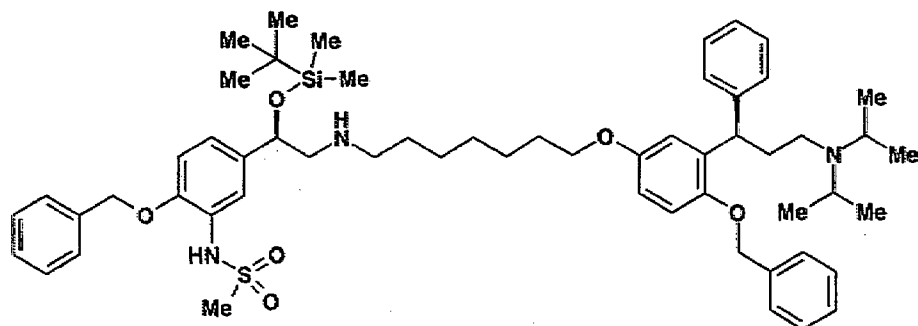
(7-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenoxi}heptil)-
10 imidodicarbonato di-terc-butílico (Preparación 17, 220 mg, 0,30 mmol) se disolvió en diclorometano (6 ml) después se añadió cloruro de hidrógeno (solución 2 M en éter dietílico, 6 ml, 12 mmol) y después de 30 minutos, se añadió etanol (1 ml) y se dejó toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma marrón claro.

15 190 mg.

EMBR: m/z 531 $[M(\text{base libre})+H]^+$.

Preparación 19

N-{2-(Benciloxi)-5-[(1R)-2-[(7-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenoxi}heptil)amino]-1-[[terc-
20 butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanosulfonamida



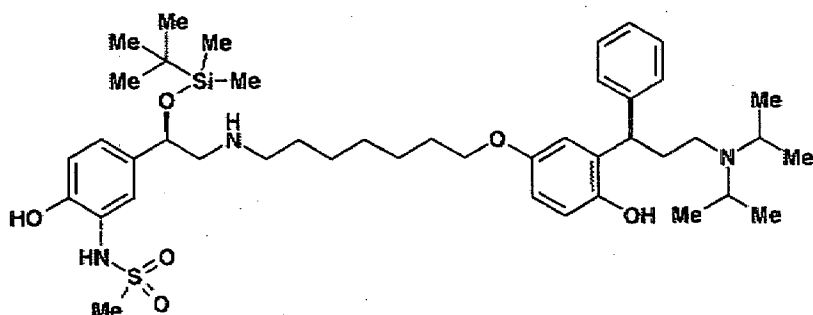
Sal bis clorhidrato de 7-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenoxi}heptan-1-amina (Preparación 18, 190 mg, 0,31 mmol), N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]-

- 5 metanosulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO2005/080324, 161 mg, 0,32 mmol), hidrógeno carbonato sódico (106 mg, 1,26 mmol) y yoduro potásico (52 mg, 0,32 mmol) se añadieron a acetonitrilo (5 ml) y se calentaron a 90 °C durante 24 horas, después se dejaron a temperatura ambiente toda la noche, se añadieron agua y salmuera y se
- 10 extrajo con acetato de etilo, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniac 880 (98/2/0,2 a 92/8/0,8 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora, 100 mg.

15 EMBR: m/z 965 $[M+H]^+$.

Preparación 20

N-(5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenoxi}heptil)amino]etil]-2-hidroxifenil) metanosulfonamida

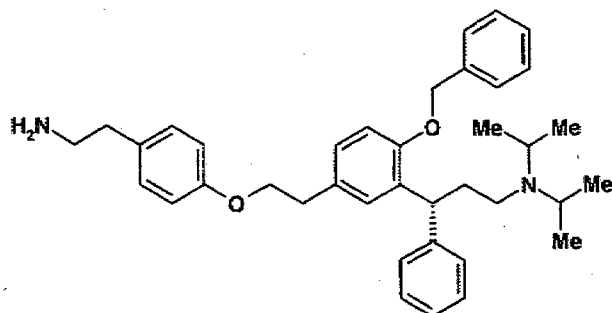


N-{2-(Benciloxi)-5-[(1R)-2-[(7-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-
 1-fenilpropil]fenoxi]heptil)amino]-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}-
 metanosulfonamida (Preparación 19, 96 mg, 0,10 mmol) e hidróxido de paladio
 5 (20% en peso sobre carbono, 25 mg, 0,04 mmol) se disolvieron en etanol (3
 ml), después se añadió formiato de amonio (69 mg, 1,1 mmol) y se calentó a
 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla
 se filtró a través de ArbocelTM y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se
 disolvió en diclorometano (que contenía trazas de metanol) y se lavó con agua
 10 (se añadió salmuera para ayudar a la separación), la fase orgánica se secó
 (sulfato de magnesio), se filtró, y los disolventes se eliminaron a vacío
 proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 68
 mg.

EMBR: m/z 785 $[M+H]^+$.

15 Preparación 21

(3R)-3-[5-[2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]etil]-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-
3-fenilpropan-1-amina



2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etanol

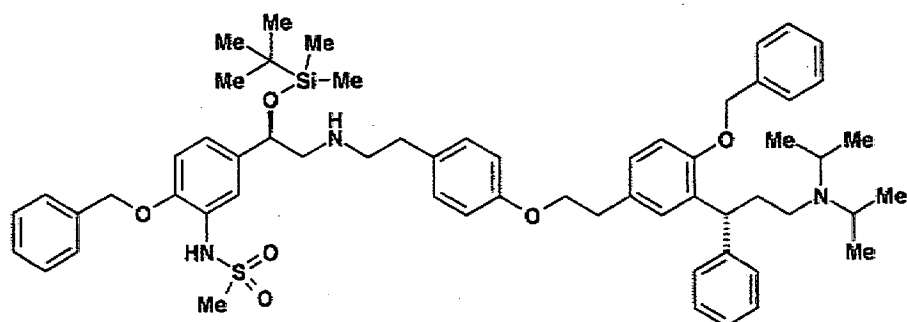
(preparado de acuerdo con el documento WO9843942, 390 mg, 0,88 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml), trifenilfosfina (344 mg, 1,31 mmol) después se añadió (E)-diazén-1,2-dicarboxilato di-terc-butílico (265 mg, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después se añadió [2-(4-hidroxifenil)etil]carbamato terc-butílico (preparado de acuerdo con el documento WO2004/020415, 311 mg, 1,31 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en éter dietílico, 5 ml) y se dejó agitar durante 3 días, después se añadió ácido clorhídrico (2 M, 5 ml) y después de 1 hora la mezcla se lavó con éter dietílico, se basificó con hidróxido sódico 2 N, se extrajo con éter dietílico, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (242/8/0,8 a 95/5/0,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 100 mg.

EMBR: m/z 566 $[M+H]^+$.

Preparación 22

N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-{4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etoxi)fenil}etil}amino)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]fenil}metanosulfonamida

147

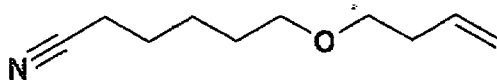


(3R)-3-[5-{2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (Preparación 21, 95 mg, 0,17 mmol), N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanosulfonamida
 5 (documento WO2005/080324, 86 mg, 0,17 mmol), hidrógeno carbonato
 sódico (42 mg, 0,51 mmol) y yoduro potásico (28 mg, 0,17 mmol) se añadieron
 a acetonitrilo (2,5 ml) y se calentaron a reflujo durante 24 horas, después se
 enfriaron a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron a vacío, el
 residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice
 10 eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (242/8/0,8 a 95/5/0,5 en
 volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma
 blanca, 78 mg.

EMBR: m/z 999 $[M+H]^+$.

Preparación 23

15 6-(But-3-en-1-ilo)hexanonitrilo



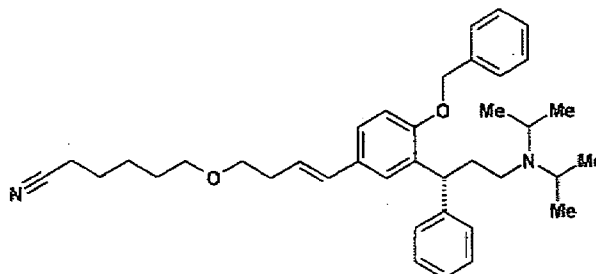
6-Bromocapronitrilo (1,19 ml, 9,00 mmol) y 3-buten-1-ol (946 μ l, 11,0 mmol) se añadieron a una solución en agitación de hidróxido potásico (6,16 g, 110 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (434 mg, 1,35 mmol) en agua (6 ml) y

diclorometano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y después se lavó con éter dietílico (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 1,48 g.

EMBR: m/z 168 $[M+H]^+$.

Preparación 24

6-[(3E)-4-{4-(Benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}but-3-en-1-il]oxi}hexanonitrilo



10

(3R)-3-[2-(Benciloxi)-5-bromofenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (documento WO9411337, 1,21 g, 2,50 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y se añadieron 6-(but-3-en-1-iloxi)hexanonitrilo (Preparación 23, 708 mg, 4,20 mmol), diisopropiletilamina (0,64 ml, 3,75 mmol), acetato de paladio (54 mg, 0,25 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (145 mg, 0,25 mmol). La reacción en agitación se calentó a 90 °C, en atmósfera de nitrógeno, durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880

20

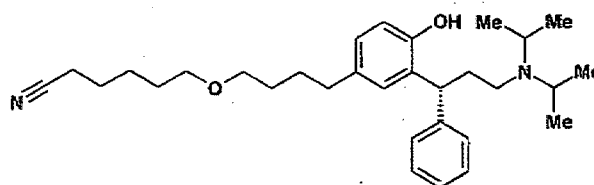
194

(95/5/0,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 960 mg.

EMBR: m/z 567 $[M+H]^+$.

Preparación 25

5 6-(4-{3-[(1R)-3-(Diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)hexanonitrilo

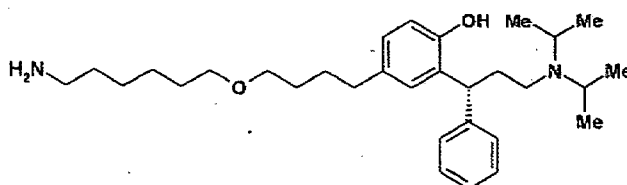


6-[(3E)-4-{4-(Benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}but-3-en-1-il]oxi)hexanonitrilo (Preparación 24, 935 mg, 1,65 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y formiato de amonio (1,90 g, 30,0 mmol) y se añadió hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (190 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se filtró a través de Arbocel™. El disolvente del filtrado se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 783 mg.

15 EMBR: m/z 479 $[M+H]^+$.

Preparación 26

4-{4-[(6-Aminohexil)oxi]butil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol



20 6-(4-{3-[(1R)-3-(Diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)hexanonitrilo (Preparación 25, 783 mg, 1,64 mmol) se

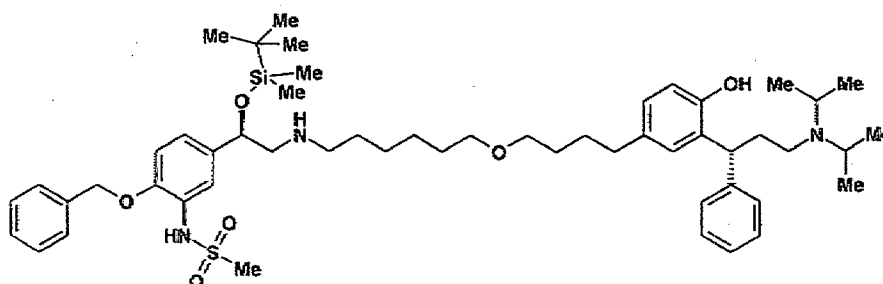
disolvió en etanol (20 ml) y se añadió níquel Raney (100 mg). La reacción se hidrogenó bajo 413,7 kPa (60 psi) a 40 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y la reacción se filtró a través de Arbocel™ y el disolvente del filtrado se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante

5 cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (90/10/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título, 506 mg.

EMBR: m/z 481 $[M+H]^+$.

Preparación 27

10 N-{2-(Benciloxi)-5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)hexil]amino}etil]fenil]-metanosulfonamida



4-{4-[(6-Aminohexil)oxi]butil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 26, 153 mg, 0,32 mmol) y N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]fenil}metanosulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO2005/080324, 155 mg, 0,32 mmol), yoduro potásico (10 mg) e hidrógeno carbonato sódico (104 mg, 1,23 mmol) se calentaron en propionitrilo (3 ml) a 90 °C durante 24 horas. La reacción se

15 enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó (sulfato de

20

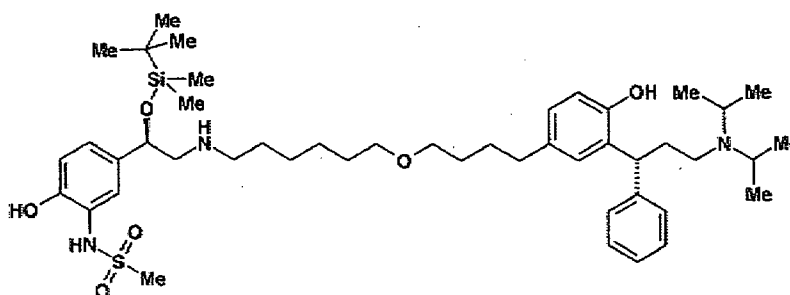
cab

magnesio). El disolvente se eliminó a vacío y el aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (85/15/1,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 130 mg.

5 EMBR (ES): m/z 917 $[M+H]^+$.

Preparación 28

N-{5-[(1R)-1-[(terc-Butil(dimetil)silil]oxi)-2-[[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]butoxi)hexil]amino]etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida



10

N-{2-(Benciloxi)-5-[(1R)-1-[(terc-butyl(dimetil)silil]oxi)-2-[[6-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]butoxi)hexil]amino]etil]fenil}-

metanosulfonamida (Preparación 27, 530 mg, 0,55 mmol) se disolvió en etanol y se añadieron formiato de amonio (700 mg, 10,9 mmol) e hidróxido de paladio

15 al 10% sobre carbono (100 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron más formiato de amonio (600 mg, 9,37 mmol) e hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (60 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió más hidróxido de paladio al 10% sobre carbono (60 mg).

20 La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Arbocel™. El disolvente del filtrado se eliminó a

100

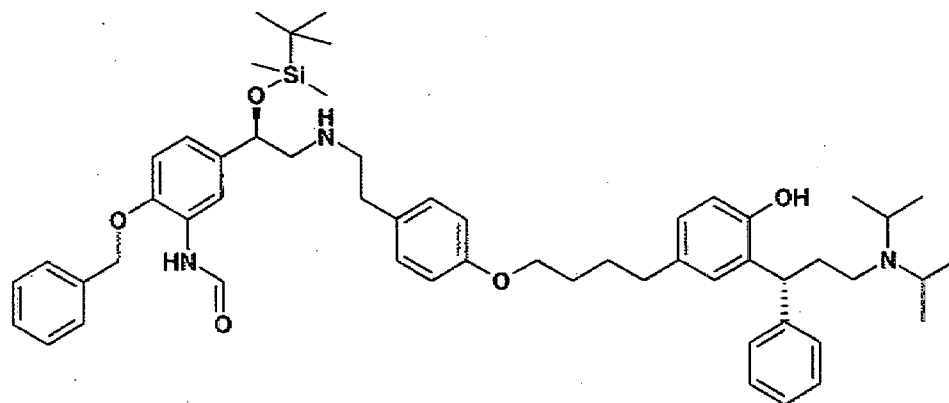
vacío y el aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (80/20/2,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 420 mg.

EMBR (ES): m/z 827 $[M+H]^+$.

5

Preparación 29

N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(2-[4-(4-[3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]butoxi)fenil]etil]amino)etil]-fenil]formamida



10

N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]-

formamida (preparada de acuerdo con el documento US2005/215590, 500 mg, 1,1 mmol), sal bis clorhidrato de 4-[4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil]-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 13, 745 mg, 1,3 mmol), hidrógeno carbonato sódico (550 mg, 6,5 mmol) y yoduro potásico (50 mg, 0,30 mmol) se añadieron a propionitrilo (8 ml) y se calentaron a 90 °C y se dejó agitar toda la noche. Después se añadió más 4-[4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil]-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 13, 50 mg, 0,087 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 horas más. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, las fases orgánicas se separaron y se lavaron con más hidrógeno carbonato

20

9 at

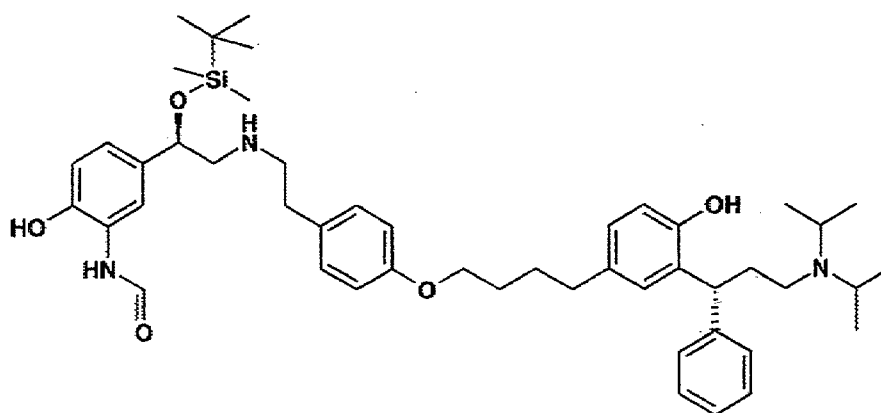
sódico acuoso saturado, después salmuera y después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (96:4:0,4 a 92:8:0,8 en volumen)

5 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite 400 mg.

EMBR: m/z 887 $[M+H]^+$.

Preparación 30

N-{5-[(1R)-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-
10 hidroxifenil}formamida



N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]fenil}-formamida (Preparación 29, 400 mg, 0,45 mmol), formiato de amonio (570 mg, 9,0 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (60 mg) se mezclaron en metanol (8 ml) y se agitaron a 70 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron más formiato de amonio (500 mg, 7,9 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (50 mg) y se continuó calentando a 70 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción después se enfrió y se

149

filtró, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (8 ml) y se añadieron formiato de amonio (500 mg, 7,9 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (50 mg) y se agitó a 70 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (25 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo,

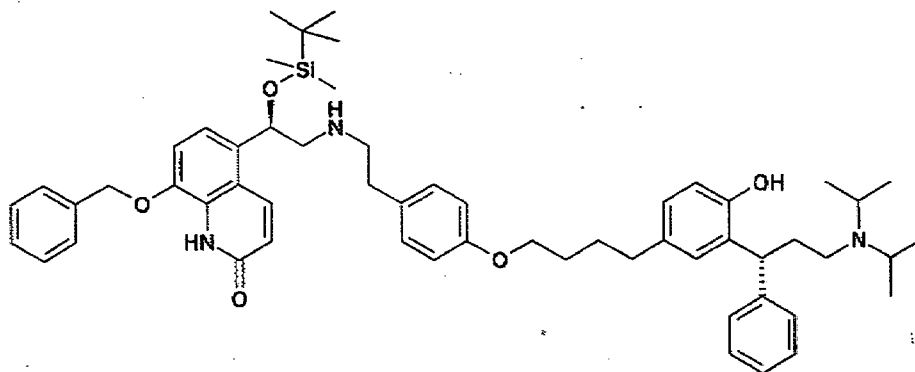
10 280 mg.

EMBR: m/z 797 (M+H)⁺.

Preparación 31

8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]quinolin-

15 2(1H)-ona



Se añadieron 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2005/092861, 530 mg, 1,1 mmol), sal bis clorhidrato de 4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil]-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol

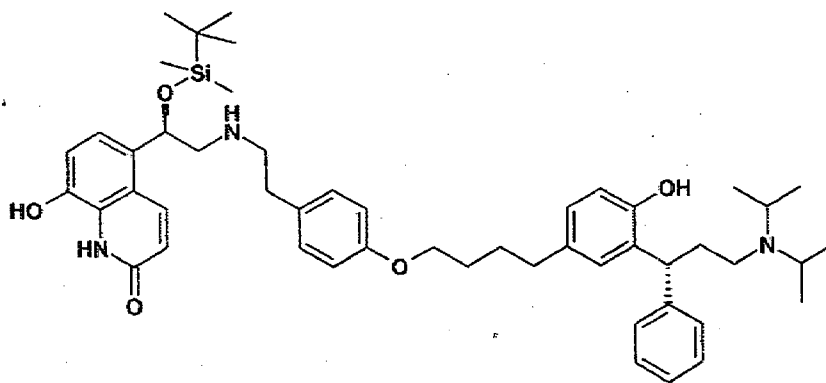
20

(Preparación 13, 650 mg, 1,3 mmol), hidrógeno carbonato sódico (550 mg, 6,5 mmol) y yoduro potásico (50 mg, 0,30 mmol) a propionitrilo (8 ml) y se calentó a 90 °C y se dejó agitar toda la noche. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, las fases orgánicas se separaron y se lavaron con más hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, después salmuera y después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (100/0/0 a 94/6/0,6 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 406 mg.

EMBR: m/z 911 $[M+H]^+$.

Preparación 32

5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil]amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



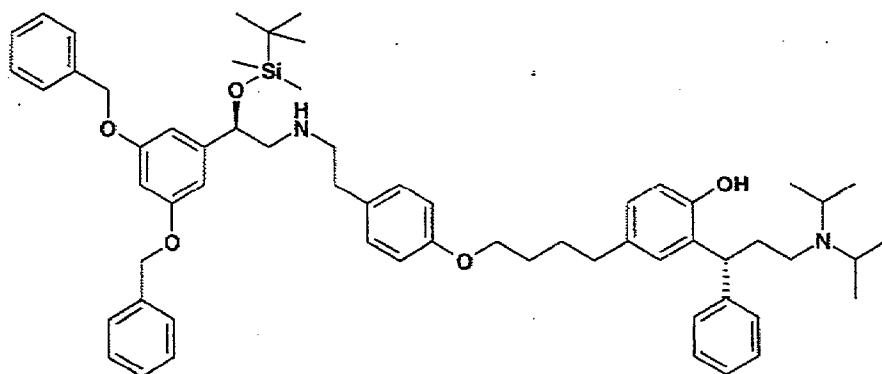
8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 31, 406 mg, 0,45 mmol), formiato de amonio (560 mg, 9,0 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (60 mg) se mezclaron

en metanol (8 ml) y se agitaron a 70 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron más formiato de amonio (300 mg, 4,8 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (30 mg) y se continuó calentando a 70 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (8 ml) y se añadieron formiato de amonio (560 mg, 8,9 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (60 mg) y se agitó a 70 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (25 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 305 mg.

EMBR: m/z 821 $[M+H]^+$.

Preparación 33

4-{4-[4-(2-{[(2R)-2-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil]amino}etil)fenoxi]butil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol

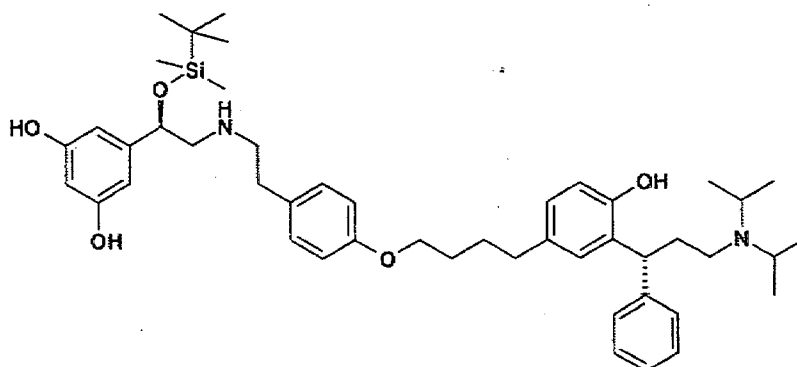


{(1R)-1-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-bromoetoxi}(terc-butil)dimetilsilano
 (preparado de acuerdo con el documento US2005/222128, 570 mg, 1,1 mmol),
 sal bis clorhidrato de 4-{4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil}-2-[(1R)-3-
 (diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 13, 746 mg, 1,3 mmol),
 5 hidrógeno carbonato sódico (544 mg, 6,48 mmol) y yoduro potásico (50 mg,
 0,30 mmol) se añadieron a propionitrilo (8 ml) y se calentó a 90 °C y se dejó
 agitar toda la noche. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo e
 hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, las fases orgánicas se separaron
 y se lavaron con más hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, después
 10 salmuera y después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se
 eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de
 gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 a
 94:6:0,6 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un
 aceite amarillo, 720 mg.

15 EMBR: m/z , 950 $[M+H]^+$.

Preparación 34

5-[(1R)-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-{(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-
 (diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]butoxi)fenil]etil]amino)etil]bencen-
 1,3-diol



23

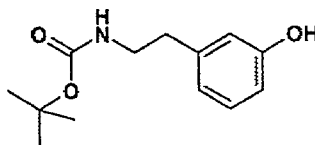
4-{4-[4-(2-[[[(2R)-2-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-[[terc-butil(dimetil)silil]-oxi]etil]amino}etil]fenoxi]butil)-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol
(Preparación 33, 720 mg, 0,76 mmol), formiato de amonio (960 mg, 15,0 mmol) e
hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (110 mg) se mezclaron en
5 metanol (8 ml) y se agitaron a 70 °C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno.
Después se añadieron más formiato de amonio (300 mg, 4,75 mmol) e
hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (30 mg) y se continuó calentando a
70 °C durante 1 hora más. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró,
el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió
10 en metanol (8 ml) y se añadieron formiato de amonio (900 mg, 14 mmol) e
hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (100 mg) y se agitó a 70 °C durante
1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción después se enfrió y
se filtró, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se
disolvió en acetato de etilo (25 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso
15 saturado (25 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera
(15 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío
proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina,
555 mg.

EMBR: m/z 770 $[M+H]^+$.

20

Preparación 35

[2-(3-hidroxifenil)etil]carbamato terc-butílico



Se añadieron clorhidrato de 3-(2-aminoetil)fenol (3 g, 17,3 mmol) y

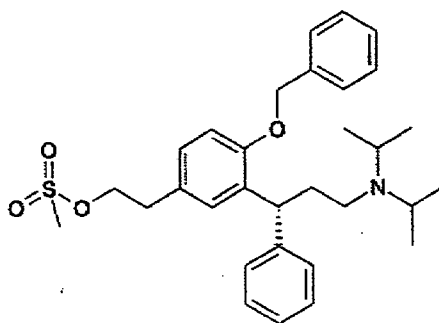
trietilamina (6,02 ml, 43,2 mmol) disuelta en agua (15 ml) y 1,4-dioxano (45 ml) y dicarbonato di-terc-butilico (4,52 g, 1,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadieron éter dietílico (100 ml) y cloruro de hidrógeno (2 M en agua, 100 ml) y las fases orgánicas se separaron y se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (100 ml), después con salmuera (100 ml) y después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una goma transparente, 4,42 g.

EMBR: m/z 260 $[M+Na]^+$.

10

Preparación 36

Metanosulfonato de 2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etilo



2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etanol

15 (preparado de acuerdo con el documento WO1998/43942, 1,0 g, 2,25 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10 mmol). La solución después se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,42 ml, 5,4 mmol). Después de agitar durante 2 horas a 0 °C la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (50 ml),
20 salmuera (50 ml) y después se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite

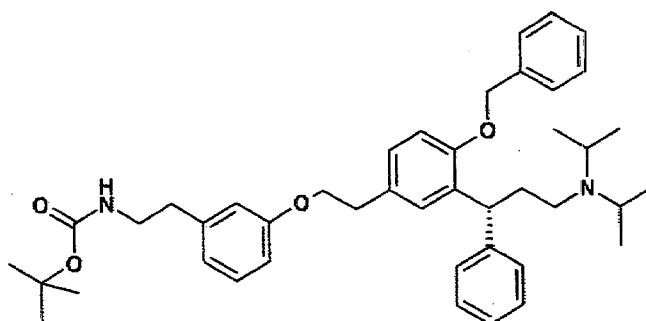
903

amarillo, 1,56 g.

EMBR: m/z 524 $[M+H]^+$.

Preparación 37

- 5 {2-[3-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}-
etoxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico



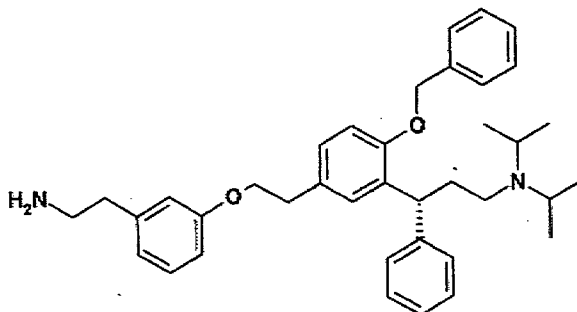
- [2-(3-Hidroxifenil)etil]carbamato terc-butílico (Preparación 35, 1,7 g, 5,96 mmol), carbonato potásico (1,65 g, 11,9 mmol), yoduro potásico (5,0 g, 0,03 mmol) y metanosulfonato de 2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etilo (Preparación 36, 1,56 g, 2,98 mmol) se agitaron en dimetilformamida (20 ml) y se agitaron a 60 °C toda la noche. Después de enfriar, se añadieron agua (250 ml) y éter dietílico (250 ml), las fases orgánicas se separaron y se lavaron con agua (100 ml x 3), salmuera (150 ml), después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100/0/0 a 90/10/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 1,3 g.

EMBR: m/z 666 $(M+H)^+$.

Preparación 38

- 20 (3R)-3-[5-{2-[3-(2-aminoetil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-

3-fenilpropan-1-amina



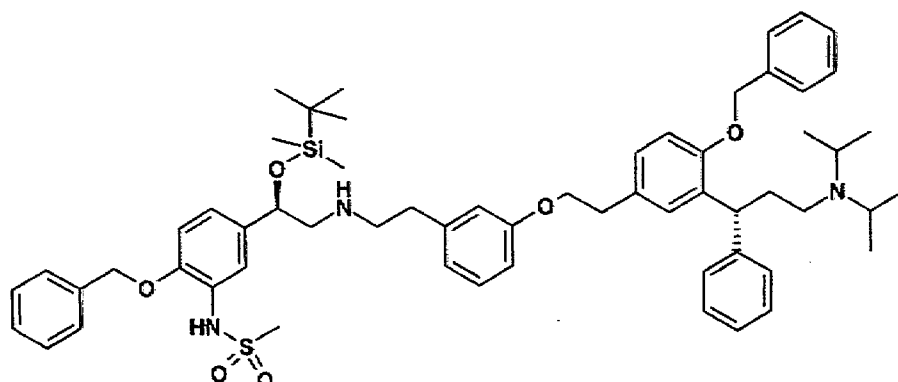
5 {2-[3-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico (Preparación 37, 1,3 g, 2,0 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxina). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano (100 ml) e hidróxido sódico acuoso (1 M, 100 ml), las fases acuosas se separaron y se extrajeron con diclorometano (100 ml). Las

10 fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 880 mg.

EMBR: m/z 565 $[M+H]^+$.

Preparación 39

15 N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-({2-[3-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil}amino)-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil]fenil}metanosulfonamida



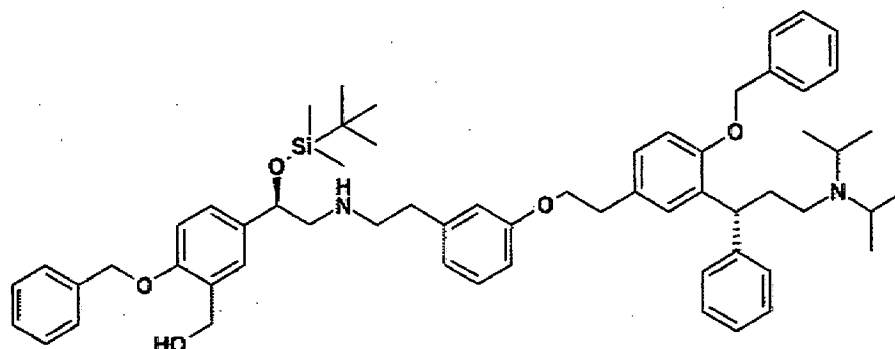
(3R)-3-[5-{2-[3-(2-aminoetil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (Preparación 38, 340 mg, 0,52 mmol), yoduro potásico (86 mg, 0,52 mmol), hidrógeno carbonato sódico (175 mg, 2,08 mmol) y N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}-metanosulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO2005/080324, 270 mg, 0,52 mmol) se añadieron a propionitrilo (5 ml) y se agitaron a 100 °C en atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla se enfrió y se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100/0/0 a 85/15/1,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 257 mg.

EMBR: m/z 999 $[M+H]^+$.

Preparación 40

{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[3-(2-(4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanol

906

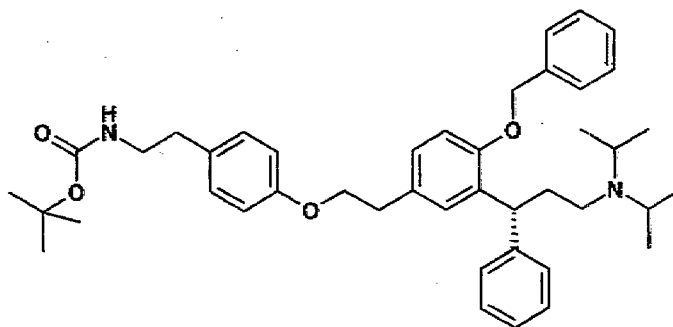


(3R)-3-[5-{2-[3-(2-aminoetil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (Preparación 38, 470 mg, 0,72 mmol), yoduro potásico
 5 (120 mg, 0,72 mmol), hidrógeno carbonato sódico (240 mg, 2,9 mmol) y {2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanol (preparado de acuerdo con el documento WO2004/032921, 325 mg, 0,72 mmol) se agitaron en propionitrilo a 100 °C durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (100
 10 ml) y acetato de etilo (100 ml), las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (100/0/0 a 85/15/1,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un
 15 vidrio marrón, 450 mg.

EMBR: m/z 935 $[M+H]^+$.

Preparación 41

{2-[4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etoxi)fenil]etil}carbamato terc-butilico



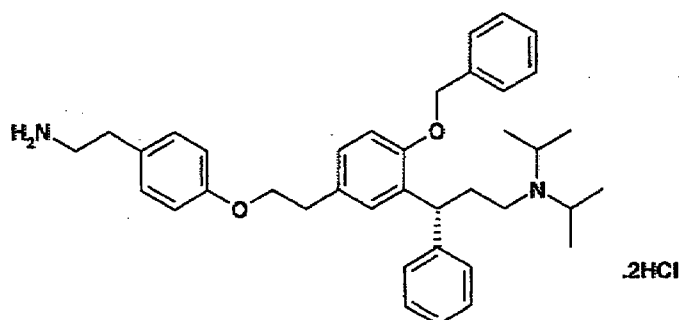
[2-(4-Hidroxifenil)etil]carbamato terc-butilico (preparado de acuerdo con el documento WO1998/43942, 3,8 g, 7,3 mmol), carbonato potásico (2,6 g, 8,0 mmol), yoduro potásico (1,1 g, 7,3 mmol) y metanosulfonato de 2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etilo (preparación 36, 1,56 g, 2,98 mmol) se agitaron en tolueno (20 ml) y se agitaron a 120 °C toda la noche. Después de enfriar, se añadieron agua (80 ml) y acetato de etilo (80 ml), las fases orgánicas se separaron y se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (40 ml), salmuera (40 ml), después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (99/1/0,1 a 90/10/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 3,4 g.

EMBR: m/z 666 $[M+H]^+$.

15 Preparación 42

Sal bis clorhidrato de (3R)-3-[5-{2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina

210



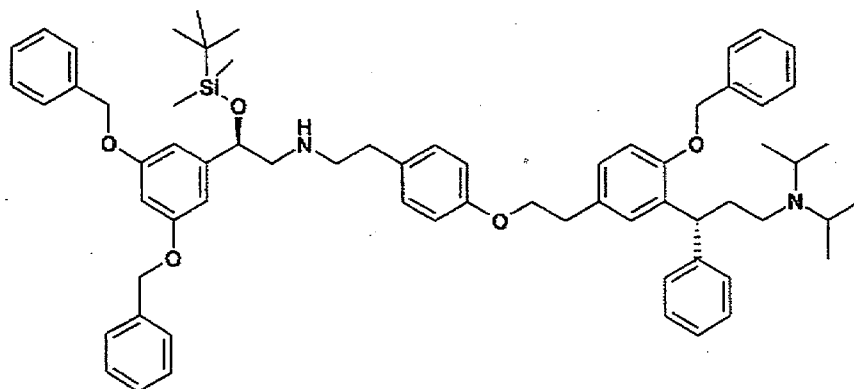
{2-[4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}-etoxi)fenil]etil]carbamato terc-butílico (Preparación 41, 3,4 g, 5,1 mmol) se disolvió en dioxano (20 ml) y se trató con ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 26 ml). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con diclorometano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 3.

EMBR: m/z 565 $[M+H]^+$.

10

Preparación 43

(3R)-3-[2-(benciloxi)-5-{2-[4-(2-[(2R)-2-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino}etil]fenoxi]etil]fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina



15

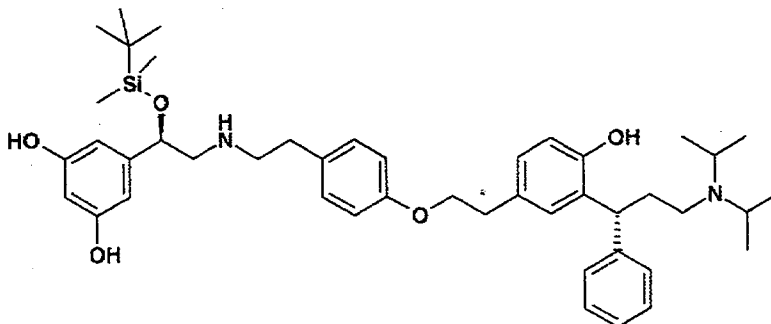
Se añadieron sal bis clorhidrato de (3R)-3-[5-{2-[4-(2-

aminoetil}fenoxi}etil]-2-(benciloxi)fenil]-*N,N*-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina
(Preparación 42, 600 mg, 0,94 mmol), {(1*R*)-1-[3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-
bromoetoxi}(terc-butil)dimetilsilano (preparado de acuerdo con el documento
US2005/222128, 500 mg, 0,94 mmol), yoduro potásico (160 mg, 0,94 mmol),
5 hidrógeno carbonato sódico (480 mg, 5,65 mmol) a propionitrilo (10 ml) y se
agitó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla se enfrió y
se añadieron agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas se
separaron y se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (sulfato de magnesio)
y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía
10 en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880
(99/1/0,1 a 90/10/1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en
forma de una goma, 346 mg.

EMBR: m/z 1012 $[M+H]^+$.

Preparación 44

15 5-[(1*R*)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(2-[4-(2-[3-[(1*R*)-3-
(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]etoxi)fenil]etil]amino)etil]bencen-
1,3-diol



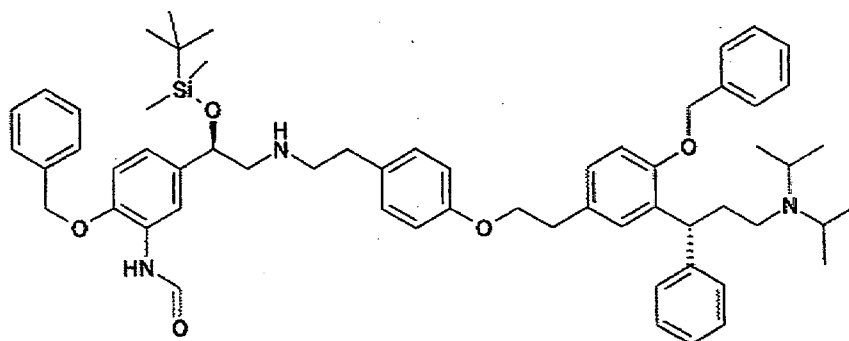
(3*R*)-3-[2-(benciloxi)-5-{2-[4-(2-[[2-3,5-bis(benciloxi)fenil]-2-[(terc-
20 butil(dimetil)silil]oxi}etil]amino}etil)fenoxi}etil]fenil]-*N,N*-diisopropil-3-fenilpropan-

1-amina (Preparación 43, 346 mg, 0,30 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y se añadieron formiato de amonio (380 mg, 6,1 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (43 mg). La reacción en agitación después se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se
5 filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo después se tomó en acetato de etilo (50 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (50 ml). Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio amarillo, 174 mg.

10 EMBR: m/z 742 $[M+H]^+$.

Preparación 45

N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}formamida



15

N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}-formamida (preparada de acuerdo con el documento US2005/215590, 440 mg, 0,95 mmol), sal bis clorhidrato de (3R)-3-[5-{2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (Preparación 42, 600 mg,
20 0,95 mmol), yoduro potásico (160 mg, 0,94 mmol), hidrógeno carbonato sódico

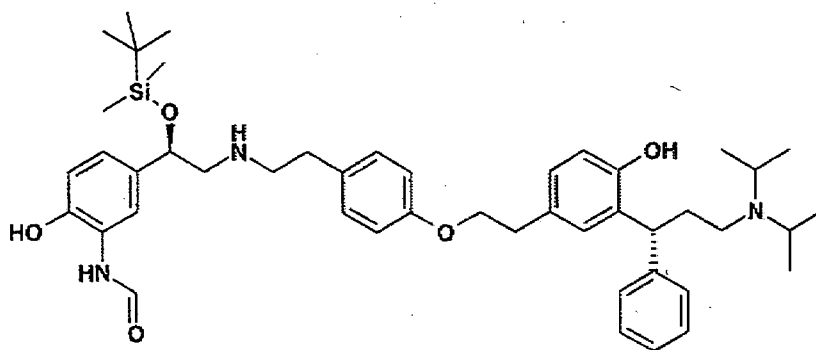
(480 mg, 5,65 mmol) se añadieron a propionitrilo (10 ml) y se agitaron a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se añadieron agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y el
 5 disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (99/1/0,1 a 90/10/1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 174 mg.

EMBR: m/z 949 $[M+H]^+$.

10

Preparación 46

N-{5-[(1R)-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-hidroxifenil}formamida



15

N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil]fenil}formamida (Preparación 45, 174 mg, 0,18 mmol) se
 disolvió en metanol (20 ml) y se añadieron formiato de amonio (230 mg, 3,7
 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (26 mg). La reacción en
 20 agitación después se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a

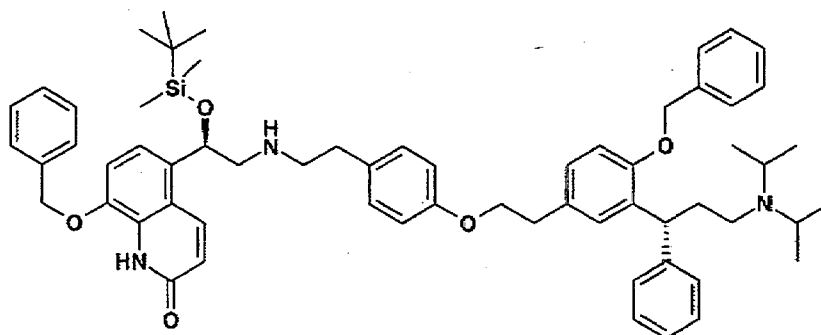
214

temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo después se tomó en acetato de etilo (50 ml) e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (50 ml). Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio amarillo, 180 mg.

EMBR: m/z 769 $[M+H]^+$.

Preparación 47

8-(Benciloxi)-5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona



Sal bis clorhidrato de (3R)-3-[5-{2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (Preparación 42, 800 mg, 1,25 mmol), 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]-quinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con el documento WO2005/092861, 615 mg, 1,25 mmol), yoduro potásico (210 mg, 1,25 mmol), hidrógeno carbonato sódico (630 mg, 7,5 mmol) se añadieron a propionitrilo (15 ml) y se agitaron a 100 °C en atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla se enfrió y se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas

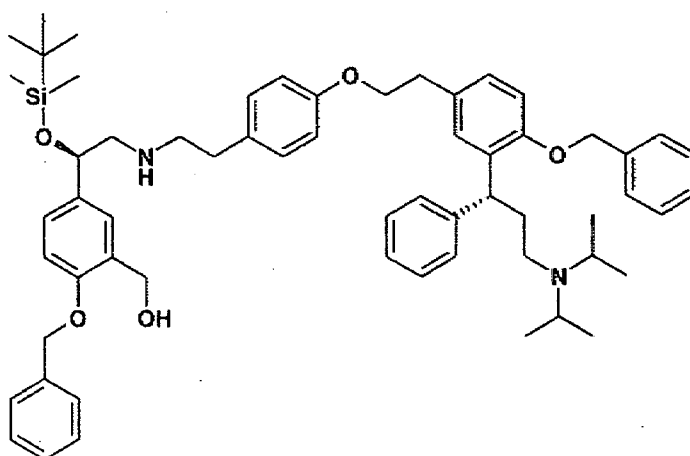
se separaron y se lavaron con agua (100 ml), después salmuera (50 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100/0/0 a 90/10/1 en volumen)

5 proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 297 mg.

EMBR: m/z 973 $[M+H]^+$.

Preparación 48

{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-[(terc-
10 butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanol



{2-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]-
etoxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico (Preparación 41, 830 mg, 1,25 mmol) se
trató con ácido clorhídrico (8 ml de una solución 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó
15 a temperatura ambiente toda la noche, y el disolvente se eliminó a vacío. El
residuo se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y se añadieron {2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-
bromo-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanol (Patente Sali, 560 mg, 1,24
mmol) e hidrógeno carbonato sódico (368 mg, 4,34 mmol). La mezcla se

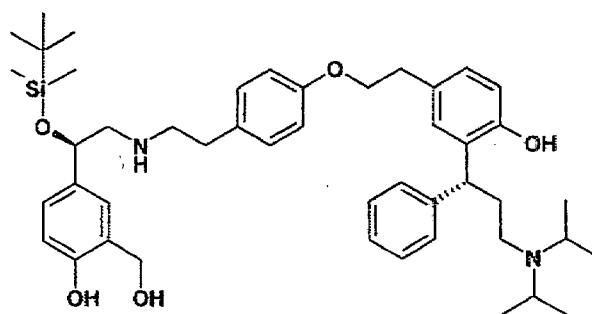
216

calentó a 85 °C y se agitó toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo y agua, la fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante
 5 cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (92,5/7,5/1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 280 mg.

EMBR: m/z 936 $[M+H]^+$.

Preparación 49

10 4-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-(hidroximetil)fenol



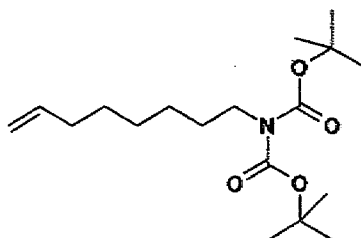
15 {2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-({2-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanol (Preparación 48, 280 mg, 0,30 mmol) se disolvió en etanol (6 ml) y se añadió hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 14 mg, 0,02 mmol). La reacción se hidrogenó a 275,8 kPa (40 psi) a temperatura ambiente durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y la
 20 reacción se filtró a través de Celite™ y el disolvente del filtrado se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 235 mg.

212

EMBR: m/z 756 $[M+H]^+$.

Preparación 50

Oct-7-en-1-ilimidodicarbonato di-terc-butílico

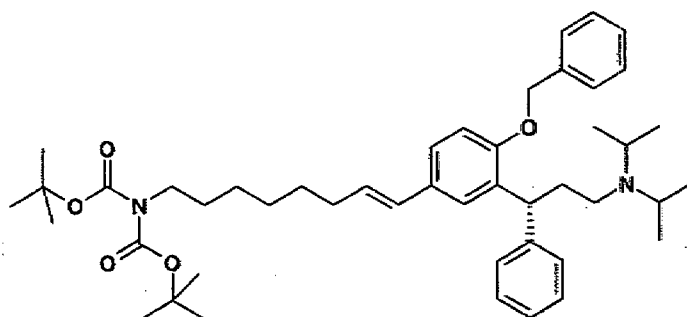


- 5 A una suspensión en agitación de hidruro sódico (840 mg de una dispersión al 60% en aceite, 21,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se añadió en una porción iminodicarbamato di-terc-butílico (4,56 g, 21,0 mmol). Después de agitar durante 40 minutos, se añadió 8-bromooct-1-eno (3,50 ml, 21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El
- 10 disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y después salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter dietílico:pentano (1/99 a 6/94 en volumen) proporcionando el compuesto del
- 15 título en forma de un aceite transparente, 5,51 g.

Preparación 51

[(7E)-8-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}oct-7-en-1-il]imidodicarbonato di-terc-butílico

218

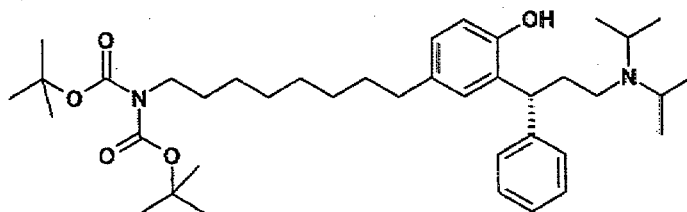


Oct-7-en-1-ilimidodicarbonato di-terc-butílico (Preparación 48, 649 mg, 1,98 mmol), (3R)-3-[2-(benciloxi)-5-bromofenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (preparada de acuerdo con el documento WO1994/11337, 560 mg, 1,16 mmol), diacetato de paladio (27 mg, 0,12 mmol), tris(2-metilfenil)fosfina (73 mg, 0,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,304 ml, 1,75 mmol) se añadieron a acetonitrilo (6 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C y se dejó agitar toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió y se añadieron hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100/0/0 a 96/4/0,4 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 530 mg.

EMBR: m/z 727 $[M+H]^+$.

Preparación 52

(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}octil)imidodicarbonato di-terc-butílico



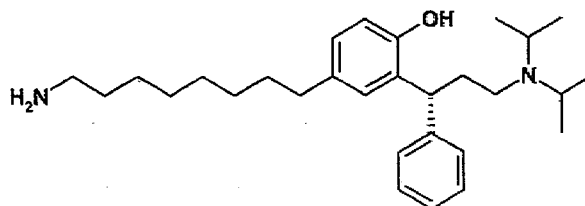
[(7E)-8-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil}oct-7-en-1-il]imidodicarbonato di-terc-butílico (Preparación 51, 530 mg, 0,73 mmol), hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 100 mg, 0,14 mmol) y formiato de amonio (1,1 g, 17 mmol) se disolvieron en etanol (20 ml) y se calentaron a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, 340 mg.

EMBR: m/z 640 $[M+H]^+$.

10

Preparación 53

4-(8-aminooctil)-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol



(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-

hidroxifenil}octil)imidodicarbonato di-terc-butílico (Preparación 52, 340 mg, 0,53 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido clorhídrico (5,0 ml de una solución 2 M en éter dietílico), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo e hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma

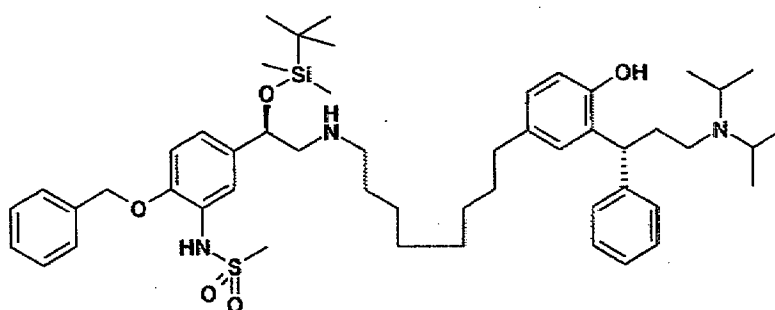
20

de un aceite amarillo, 170 mg.

EMBR: m/z 439 $[M+H]^+$.

Preparación 54

N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(8-{3-[(1R)-3-
 5 (diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]octil)amino]etil]fenil]-
metanosulfonamida



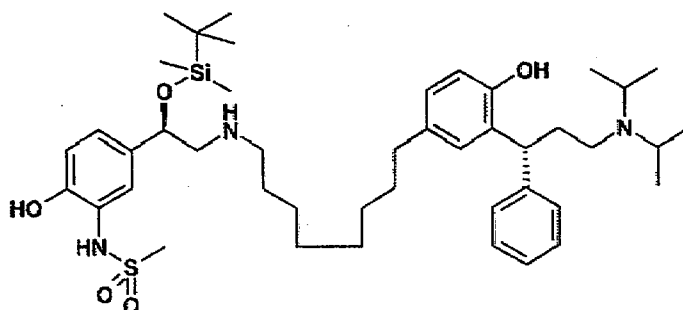
4-(8-aminooctil)-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol

(Preparación 53, 170 mg, 0,39 mmol) y N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-
 10 {[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida (preparada de acuerdo
 con el documento WO2005/080324, 191 mg, 0,37 mmol) se calentó a 90 °C en
 sulfóxido de dimetilo (0,5 ml) toda la noche. Se añadieron acetato de etilo e
 hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y se separaron las fases
 orgánicas, se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado,
 15 salmuera, se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío.
 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice
 eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (99/1/0,1 a 95/5/0,5 en
 volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite
 amarillo, 90 mg.

20 EMBR: m/z 872 $[M+H]^+$.

Preparación 55

N-(5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}octil)amino]etil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida

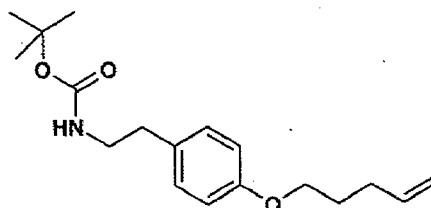


- 5 N-[2-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}octil)amino]etil]fenil]-metanosulfonamida (Preparación 54, 90 mg, 0,10 mmol), formiato de amonio (130 mg, 2,0 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (20 mg) se mezclaron en etanol (3 ml) y se calentaron a 70 °C toda la noche. La mezcla de
- 10 reacción después se enfrió y se filtró. El filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 91/9/0,9 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 82 mg.

15 EMBR: m/z 783 $[M+H]^+$.

Preparación 56

{2-[4-(Pent-4-en-1-ilo)fenil]etil}carbamato terc-butílico

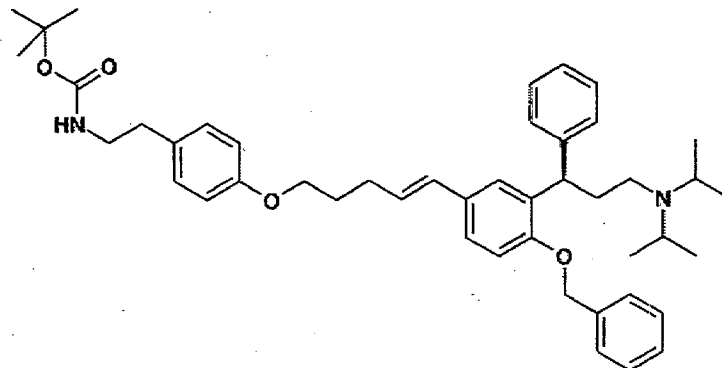


[2-(4-Hidroxifenil)etil]carbamato terc-butílico (preparado de acuerdo con Journal of Organic Chemistry 1999, 64, 1074, 1,0 g, 4,21 mmol) se disolvió en dimetilformamida (8 ml) y se añadió carbonato potásico (1,2 g, 8,4 mmol), seguido 15 minutos después de 5-bromopent-1-eno (0,99 ml, 8,4 mmol), y la
5 mezcla se agitó a 60 °C toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con éter dietílico, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,2 g.

EMBR: m/z 328 $[M+Na]^+$.

10 Preparación 57

[2-(4-[(4E)-5-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]pent-4-en-1-il]oxi}fenil)etil]carbamato terc-butílico



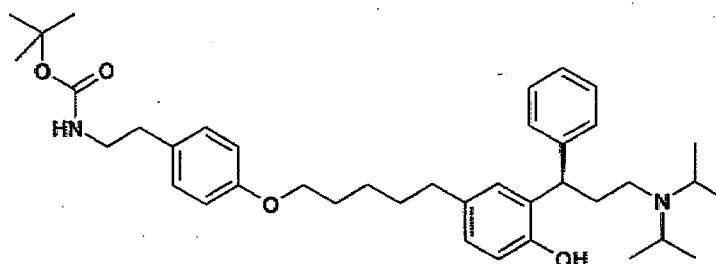
{2-[4-(Pent-4-en-1-iloxi)fenil]etil}carbamato terc-butílico (Preparación 56,
15 1,2 g, 3,9 mmol), (3R)-3-[2-(benciloxi)-5-bromofenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (preparada de acuerdo con el documento WO9411337, 1,9 g, 3,9 mmol), acetato de paladio (90 mg, 0,4 mmol), tri(o-tolil)fosfina (200 mg, 0,8 mmol), y diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,9 mmol) se mezclaron en acetonitrilo (12 ml), se desgasificaron con argón y se calentaron a 90 °C
20 durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través

de Arbocel y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se tomó en agua y acetato de etilo, las fases orgánicas se separaron, se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con
 5 diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 95/5/0,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarillo claro, 2,5 g.

EMBR: m/z 705 $[M+H]^+$.

Preparación 58

10 (2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}pentil)oxi]fenil}etil)carbamato terc-butílico



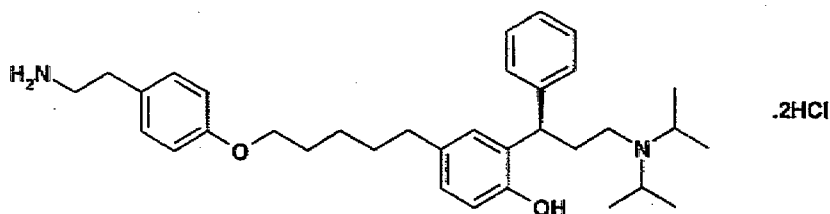
[2-(4-[(4E)-5-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-fenil}pent-4-en-1-il]oxi]fenil)etil]carbamato terc-butílico (Preparación 57, 2,5 g, 3,5 mmol) se disolvió en etanol (50 ml) y se añadieron hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 600 mg, 0,84 mmol) y formiato de amonio (2,0 g, 30 mmol) y se agitó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se filtró a través de Arbocel y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con
 15 diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95/5/0,5 a 90/10/1 en volumen)
 20 proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 1,66

224

g.

EMBR: m/z 617 $[M+H]^+$.Preparación 59

5 Sal bis clorhidrato de 4-{5-[4-(2-aminoetil)fenoxi]pentil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol

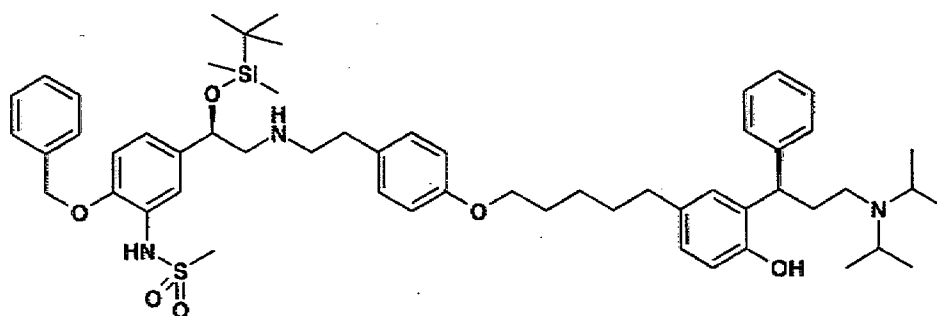


(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}pentil)-oxi]fenil}etil)carbarnato terc-butílico (Preparación 58, 1,66 g, 2,69 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y etanol (3 ml) y se añadió ácido clorhídrico (12 ml de una solución 2 M en éter dietílico), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano y el disolvente se eliminó a vacío de nuevo proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, 1,6 g.

15

EMBR: m/z 517 $[M+H]^+$.Preparación 60

N-[2-(benciloxi)-5-{(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}pentil)oxi]fenil}etil)amino]-etil}fenil]metanosulfonamida



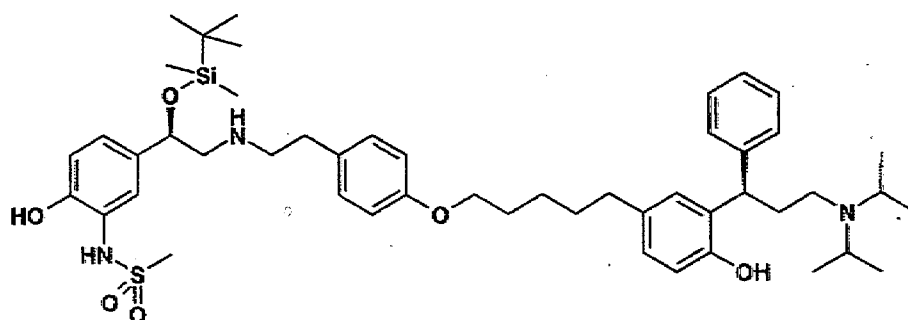
Sal bis clorhidrato de 4-{5-[4-(2-aminoetil)fenoxi]pentil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 59, 400 mg, 0,68 mmol) se disolvió en agua y se basificó con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado, después se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (0,3 ml) y se añadió N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida (preparada de acuerdo con el documento WO2005/080324, 400 mg, 0,8 mmol), y se calentó en un recipiente sellado a 80 °C durante 6 horas.

Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, se extrajo con diclorometano, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95/5/0,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título, 370 mg.

EMBR: m/z 948 $[M+H]^+$.

Preparación 61

N-(5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}pentil)oxi]fenil]etil)amino]etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida

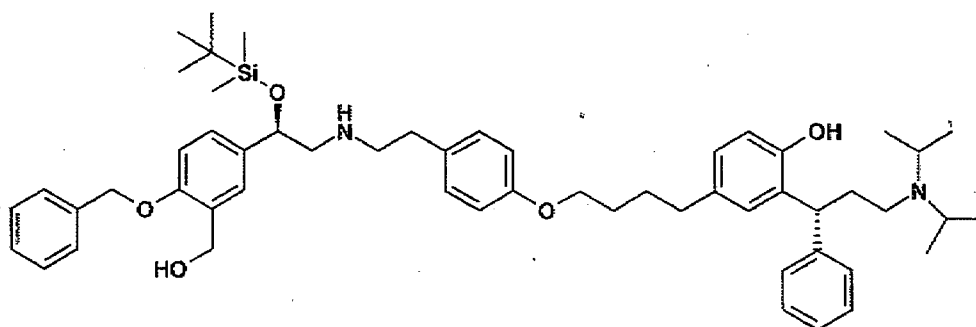


N-[2-(benciloxi)-5-((1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}pentil)oxi]fenil]etil)amino]etil)-fenil]metanosulfonamida (Preparación 60, 350 mg, 0,37 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se añadieron formiato de amonio (1,0 g, 16 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (250 mg) y se calentó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró a través de Arbocel y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 250 mg.

EMBR: m/z 858 $[M+H]^+$.

Preparación 62

4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino)etil]fenoxi]butil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol



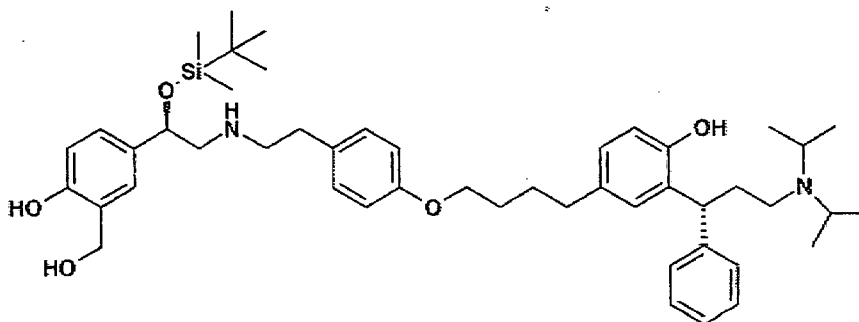
{2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)-

- fenil]etil]carbamato terc-butilico, sal bis clorhidrato de 4-[4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]butil]-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 13, 1,30 g, 2,26 mmol), se disolvió en una mezcla de hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se añadieron {2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanol (preparado de acuerdo con el documento WO2004/032921, 1,02 mg, 2,26 mmol), hidrógeno carbonato sódico (570 mg, 6,78 mmol), y se calentó a 85 °C y se agitó toda la noche.
- Después de enfriar, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml) y después salmuera (20 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95/5/1 a 90/10/1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 388 mg.

EMBR: m/z 874 $[M+H]^+$.

Preparación 63

- 4-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]butoxi)fenil]etil]amino)etil]-2-(hidroximetil)fenol

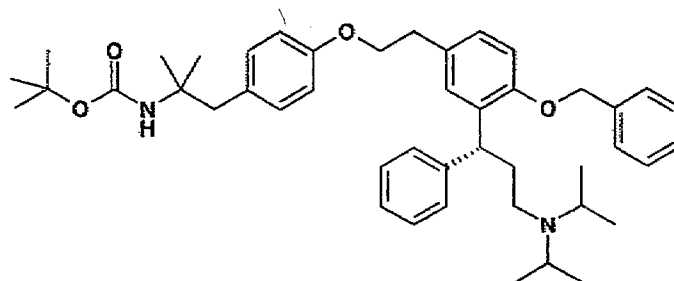


4-{4-[4-(2-[(2R)-2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]amino)etil]fenoxi]butil}-2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenol (Preparación 62, 388 mg, 0,44 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadieron formiato de amonio (280 mg, 4,44 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (58 mg). La reacción en agitación se calentó a 85 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron más formiato de amonio (140 mg, 2,22 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (20 mg) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró a través de Arbocel™, el filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 311 mg.

EMBR: m/z 784 $[M+H]^+$.

Preparación 64

{2-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil]carbamato terc-butílico



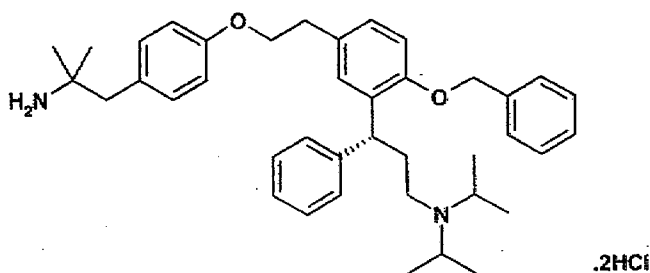
[2-(4-hidroxifenil)-1,1-dimetiletil]carbamato terc-butílico (Preparado de acuerdo con el documento WO1997/34905, 1,5 g, 5,6 mmol), carbonato de cesio (2,9 g, 9,0 mmol), yoduro sódico (670 mg, 4,5 mmol) y metanosulfonato de 2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etilo (Preparación 36, 2,4g, 4,5 mmol) se mezclaron en tolueno (18 ml) y se agitaron a 120 °C toda la noche. Después de enfriar, se añadieron agua (100 ml) y

acetato de etilo (100 ml), después la fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con
 5 diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95/5/1 en volumen), se aislaron las fracciones apropiadas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de acetato de etilo y se añadió pentano (100 ml). Las fases orgánicas después se lavaron con NaOH acuoso (1 N, 150 ml x 2), después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío
 10 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 1,72 g.

EMBR: m/z 694 $[M+H]^+$.

Preparación 65

Sal bis clorhidrato de (3R)-3-[5-{2-[4-(2-amino-2-metilpropil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina



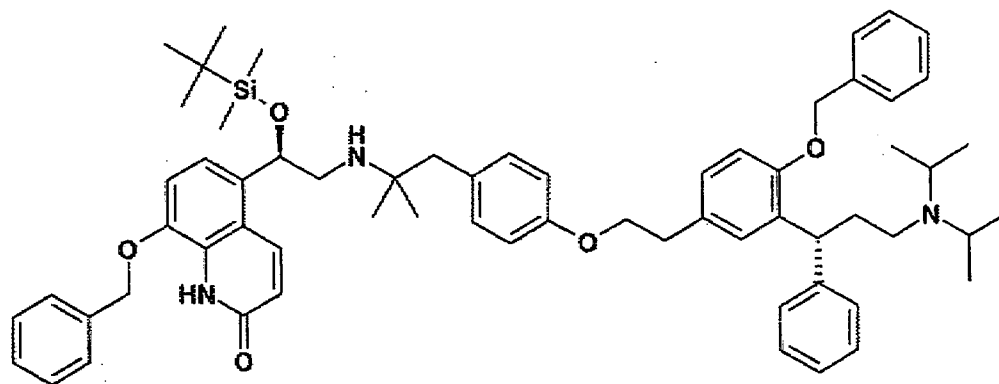
15

{2-[4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]-etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil}carbamato terc-butilico (Preparación 64, 1,72 g, 2,48 mmol) se trató con ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 15 ml). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente el disolvente se eliminó a vacío
 20 proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora. 1,60 g.

EMBR: m/z 594 $[M+H]^+$.

Preparación 66

8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-(4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil]amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona



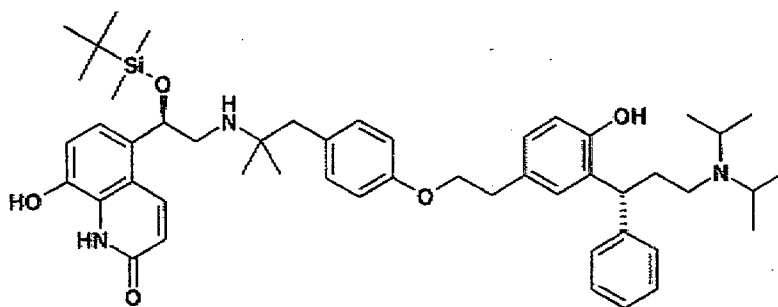
Sal bis clorhidrato (3R)-3-[5-{2-[4-(2-amino-2-metilpropil)fenoxi]etil}-2-(benciloxi)fenil]-N,N-diisopropil-3-fenilpropan-1-amina (Preparación 65, 550 mg, 0,83 mmol), 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]-quinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con el documento WO2005/092861, 405 mg, 0,83 mmol) e hidrógeno carbonato sódico (244 mg, 2,9 mmol) se añadieron a acetonitrilo (6 ml) y se agitó a 90 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo después se fraccionó entre agua (40 ml) y diclorometano (40 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniac 880 (95/5/0,5 a 80/20/2 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 100 mg.

231

EMBR: m/z 999 $[M-H]^-$.

Preparación 67

5 5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[(2-[4-(2-[3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil]amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

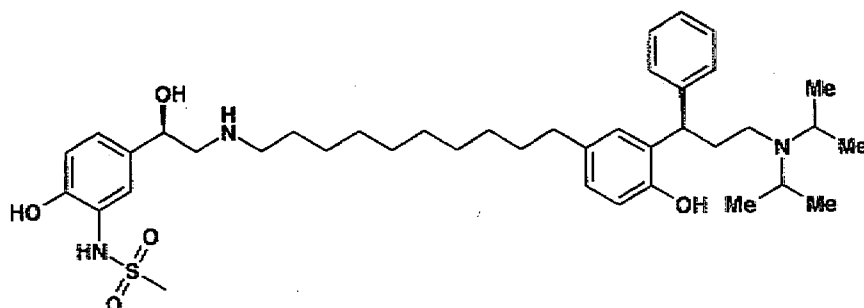


8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil]amino)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 66, 370 mg, 0,37 mmol), formiato de amonio (234 mg, 3,7 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (100 mg) se mezclaron en etanol (5 ml) y se calentaron a 85 °C, en atmósfera de nitrógeno, toda la noche. La mezcla de reacción después se enfrió y se filtró a través de Celite™ y el disolvente del filtrado se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (97,5/2,5/0,25 a 95/5/0,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 160 mg.

EMBR: m/z 821 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1

20 N-(5-[(1R)-2-[(10-[3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]decil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida

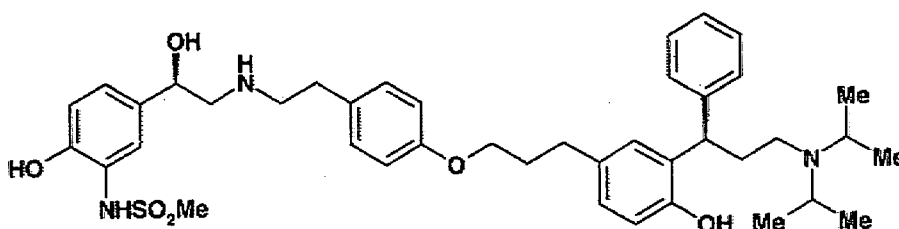


Se añadió hidróxido de paladio (10% sobre carbono, 20 mg) a una solución en agitación de formiato de amonio (344 mg, 5,46 mmol) y N-(2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[[10-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-
 5 fenilpropil]fenil}dec-9-en-1-il]amino}-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil)-metanosulfonamida (Preparación 4, 90 mg, 0,091 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Arbocel™. El filtrado se recolectó y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando N-(5-[(1R)-1-[[terc-
 10 butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(10-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}decil)amino]etil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida en forma de una mezcla con formiato de amonio residual. EMBR: m/z 811 $[M+H]^+$. Esta mezcla se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (2 ml) y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (88 μ l, 0,54 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La
 15 reacción se agitó durante 12 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y amoniaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (80/20/2,0 en volumen) proporcionando
 20 el compuesto del título en forma de un vidrio, 35 mg.

EMBR: m/z 697 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}propoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida



5

N-{5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}propoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida (Preparación 10, 98 mg, 0,11 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (2 ml) y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (95 µl, 0,58 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 24 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y amoníaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un sólido blanquecino. El sólido se disolvió en metanol (1 ml) y se precipitó con un exceso de éter diisopropílico, el sólido se recolectó mediante filtración proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 16 mg.

15

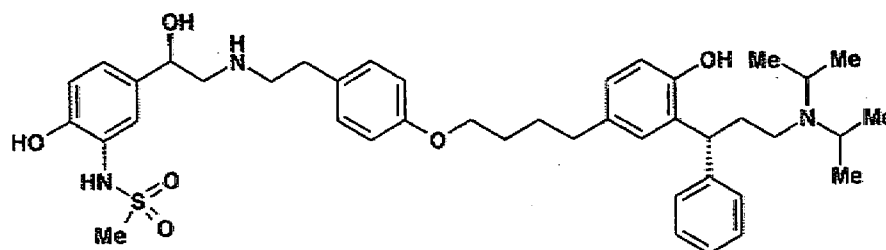
EMBR: m/z 718 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida

20

234



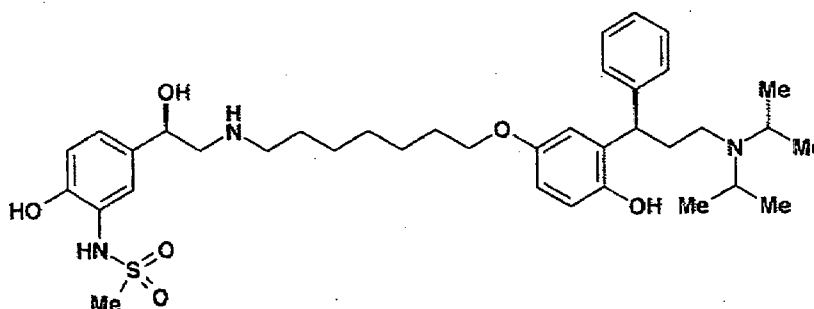
N-(5-((1R)-1-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-((2-[4-(4-{3-((1R)-3-(diisopropilamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyfenil)butoxi)fenil]etil)amino)etil]-2-hidroxi fenil)metanosulfonamida (Preparación 15, 190 mg, 0,22 mmol) se
 5 disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió trifluorhidrato de *N,N*-dietiletanamina (0,2 ml, 1 mmol) gota a gota. Después de 29 horas se añadió una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml) y amoníaco 880 (5 ml) y después de 15 minutos se añadió salmuera, la fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio), se filtró, los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se
 10 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 92/8/0,8 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 90 mg.

EMBR: m/z 732 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 4

N-(5-((1R)-2-((7-{3-((1R)-3-(diisopropilamino)-1-phenylpropyl]-4-hidroxi fenoxi)heptil)amino)-1-hidroxietil]-2-hidroxi fenil)metanosulfonamida

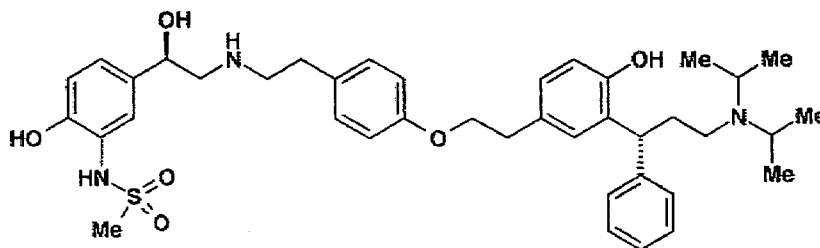


N-{5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenoxi}heptil)amino]etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida (Preparación 20, 68 mg, 0,087 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió trifluorhidrato de *N,N*-dietiletanamina (71 μ l, 0,43 mmol) gota a gota. Después de 18 horas se añadió una mezcla de metanol (4 ml) y amoniaco 880 (8 ml) y después de 15 minutos el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y el disolvente se eliminó a vacío de nuevo y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (97/3/0,3 a 88/12/1,2 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 30 mg.

EMBR: m/z 670 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

N-{5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-hidroxi]etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida



N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida (Preparación 22, 78 mg, 0,078 mmol) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió formiato de amonio (200 mg, 3,17 mmol) se calentó a reflujo y después se añadió hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 50 mg, 0,07 mmoles) y después de 30 minutos, la

metanol (1 ml) y amoniaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (89/11/1,1 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido

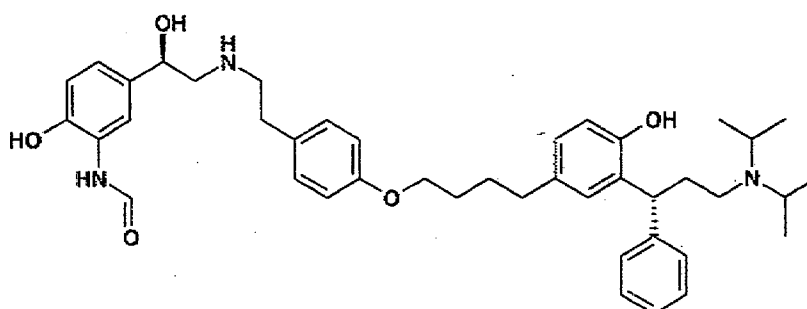
5 amarillo, 26 mg.

EMBR (ES): m/z 712 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-2-hidroxi-fenil}formamida

10



N-{5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-hidroxi-fenil}formamida (Preparación 30, 280 mg, 0,35 mmol) se disolvió en

15 tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,29 ml, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después se añadieron tetrahidrofurano (6 ml) y amoniaco 880 (6 ml), la mezcla se agitó durante 20 minutos, las fases orgánicas después se separaron y se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (10 ml), después salmuera

20 (10 ml), después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de

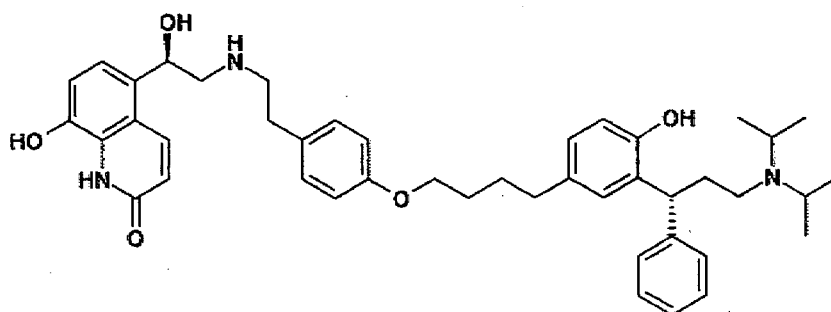
sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 88/12/1,2 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 74 mg.

EMBR: m/z 683 $[M+H]^+$.

5

Ejemplo 8

5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxfenil}butoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

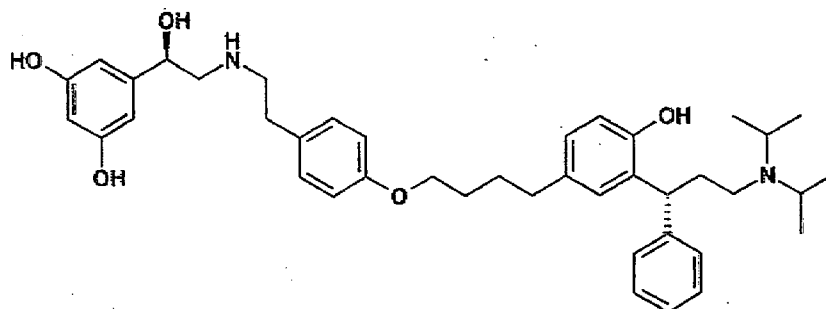


- 5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxfenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 32, 305 mg, 0,37 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,30 ml, 1,9 mmol), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después se añadieron tetrahidrofurano (6 ml) y amoníaco 880 (6 ml), la mezcla se agitó durante 20 minutos, las fases orgánicas después se separaron y se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (10 ml), después salmuera (10 ml), después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 88/12/1,2 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 99 mg.

EMBR: m/z 707 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

5-[(1R)-1-[[hidroxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]bencen-1,3-diol



5

5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]bencen-1,3-diol (Preparación 34, 555 mg, 0,72 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml) y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,59 ml, 3,6 mmol), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después se añadieron tetrahidrofurano (6 ml) y amoníaco 880 (6 ml), la mezcla se agitó durante 20 minutos, las fases orgánicas después se separaron y se lavaron con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (10 ml), después salmuera (10 ml), después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 88/12/1,2 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 54 mg.

15

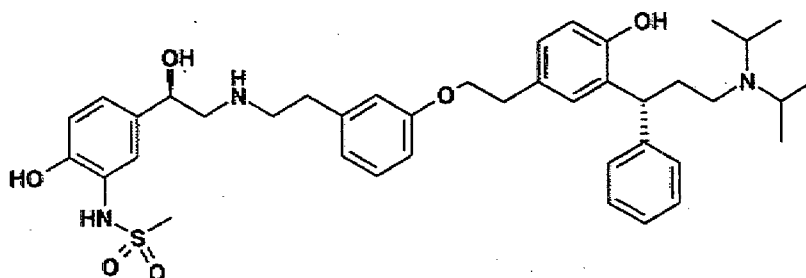
EMBR: m/z 655 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

20

N-{5-[(1R)-2-({2-[3-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxifenil}metanosulfonamida

240

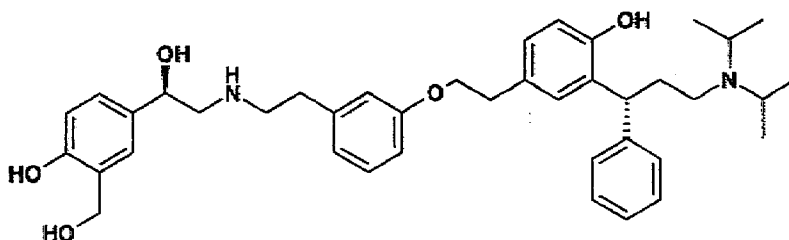


- N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[3-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanosulfonamida (Preparación 39, 257 mg, 0,26 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) y se añadieron formiato de amonio (325 mg, 5,15 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (36 mg). La reacción en agitación se calentó a 90 °C, después de 2 horas se añadieron más formiato de amonio (325 mg, 5,15 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (36 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas más.
- Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío, después se añadieron etanol (20 ml), formiato de amonio (325 mg, 5,15 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (36 mg), y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas más. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se añadieron tetrahidrofurano (20 ml), y trifluorhidrato de trietilamina (0,25 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó toda la noche y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y amoniaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Esto se repitió y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (99/1/0,1 a 80/20/2,0 en volumen) proporcionando, tras la trituración en éter diisopropílico, el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 52 mg.

EMBR: m/z 704 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(2-{3-[2-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)etil]fenoxi}etil)fenol



5

{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[3-(2-[4-(benciloxi)-3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil]metanol (Preparación 40, 450 mg, 0,48 mmol), formiato de amonio (610 mg, 9,6 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (68 mg) se agitaron en etanol a 90 °C durante 30 minutos. Se añadieron más formiato de amonio (610 mg, 9,6 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (70 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó toda la noche, después se añadieron más formiato de amonio (610 mg, 9,6 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (70 mg), antes de agitar a 90 °C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadieron metanol (10 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y trifluorhidrato de trietilamina (0,47 ml, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y amoniaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Esto se repitió y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880

15

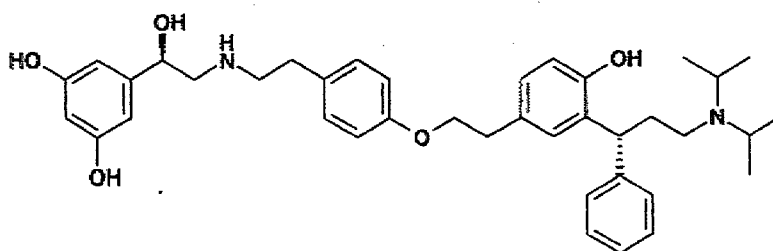
20

(99/1/0,1 a 80/20/2,0 en volumen) proporcionando, tras la trituración con éter diisopropílico, el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 95 mg.

EMBR: m/z 641 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

- 5 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}eto-xi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]bencen-1,3-diol

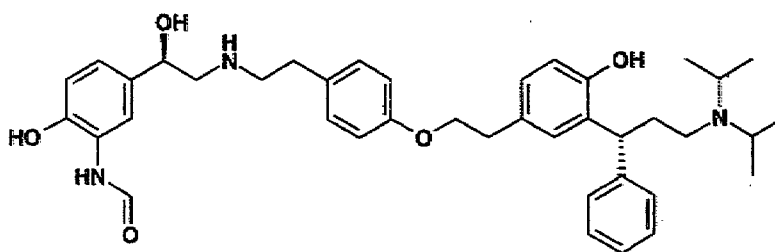


- 5-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}-eto-xi)fenil]etil}amino)etil]bencen-1,3-diol (Preparación 44, 174 mg, 0,23 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,23 ml, 1,4 mmol). La mezcla se agitó toda la noche y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y amoniaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Esto se repitió y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (95/5/0,5 a 80/20/2,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma, 83 mg.

EMBR: m/z 627 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

- 20 N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}eto-xi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}formamida

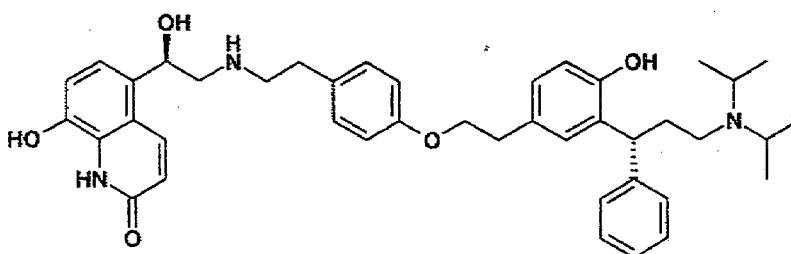


N-[5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]etoxy)phenyl]etil]amino)etil]-2-hydroxyphenyl]formamida (Preparación 46, 180 mg, 0,18 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y tetrahydrofurano (10 ml), y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,18 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó toda la noche y después el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y amoníaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Esto se repitió y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98/2/0,2 a 80/20/2,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 69 mg.

EMBR: m/z 654 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-phenylpropyl]-4-hydroxyphenyl]etoxy)phenyl]etil]amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona



8-(Benciloxi)-5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-(benciloxi)-3-[(1R)-3-

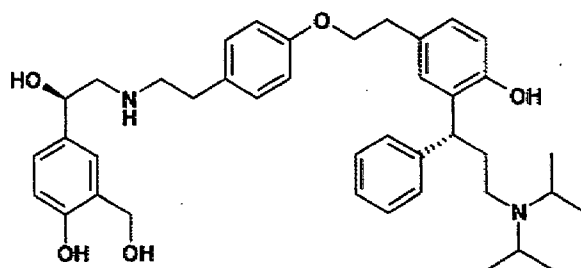
(diisopropilamino)-1-fenilpropil]fenil]etoxi)fenil]etil]amino-1-[[terc-
butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 47, 295 mg, 0,30 mmol)
se disolvió en metanol (30 ml) y formiato de amonio (380 mg, 6,1 mmol) y se
añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (43 mg). La reacción en
5 agitación después se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a
temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El
residuo después se tomó en acetato de etilo (50 ml) e hidrógeno carbonato
sódico acuoso saturado (50 ml). Las fases orgánicas se separaron, se lavaron
con salmuera después se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se
10 eliminó a vacío. El residuo después se disolvió en metanol (10 ml) y
tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,30 ml, 1,8
mmol). La mezcla se agitó toda la noche y después el disolvente se eliminó a
vacío. El residuo se disolvió en metanol (20 ml) y amoniaco 880 (2 ml) y el
disolvente se eliminó a presión reducida. Esto se repitió y el residuo se purificó
15 mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con
diclorometano:metanol:amoniaco 880 (98/2/0,2 a 80/20/2,0 en volumen)
proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarillenta,
137 mg.

EMBR: m/z 678 $[M+H]^+$.

20

Ejemplo 15

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(2-{4-[2-((2R)-2-hidroxi-2-{4-
hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)etil]fenoxi}etil)fenol



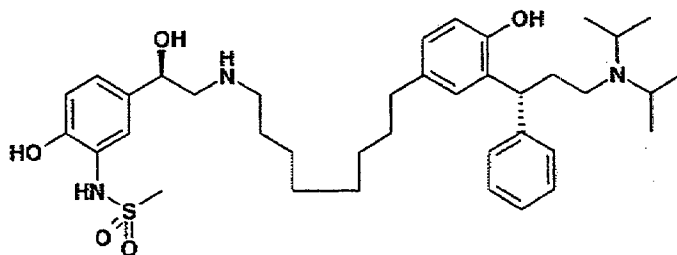
4-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-(hidroximetil)fenol (Preparación 49, 235 mg, 0,30 mmol) se disolvió en metanol (2,9 ml) y agua (1,4 ml) y se añadió fluoruro de amonio (112 mg, 3,0 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (80/20/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 55 mg.

EMBR: m/z 641 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 16

N-(5-{(1R)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}octil)amino]-1-hidroxietil}-2-hidroxifenil)metanosulfonamida

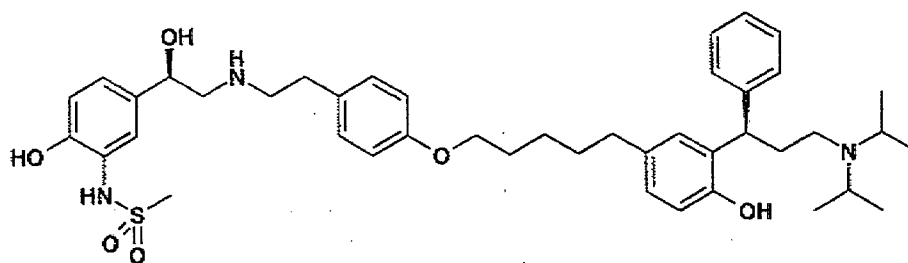


N-(5-((1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}octil)amino]etil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (Preparación 55, 74 mg, 0,095 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (90 μ l, 0,54 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y amoniaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (97/3/0,3 a 85/15/1,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 34 mg.

EMBR: m/z 668 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

N-(5-((1R)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}pentil)oxi]fenil}etil)amino]-1-hidroxietil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida



N-(5-((1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}pentil)oxi]fenil}etil)amino]etil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (Preparación 61, 250 mg, 0,29 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (0,5 ml) y se añadió trifluorhidrato de trietilamina (1,0 ml, 6,1 mmol). La reacción se agitó durante 3 días y el

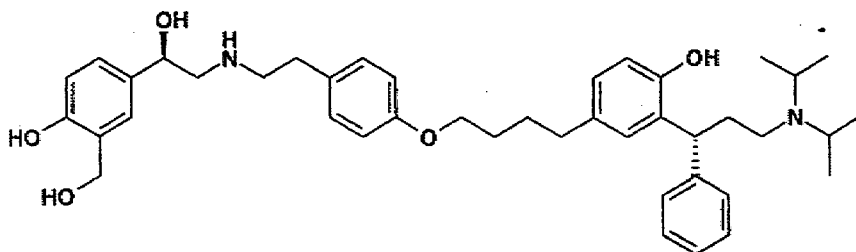
217

disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en amoníaco 880 (1 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida, esto se repitió 3 veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (95/5/0,5 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma amarillo claro, 100 mg.

EMBR: m/z 746 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(4-{4-[2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)etil]fenoxi}butil)fenol



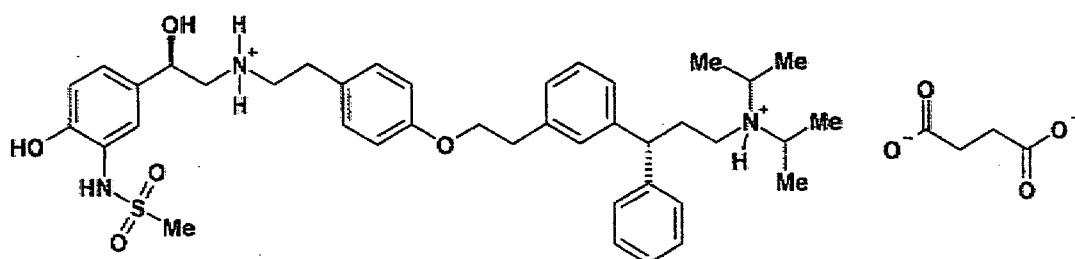
4-[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]butoxi)fenil]etil}amino)etil]-2-(hidroximetil)fenol (Preparación 63, 311 mg, 0,356 mmol) se disolvió en metanol (4 ml) y se añadieron agua (0,5 ml) y fluoruro de amonio (132 mg, 3,56 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100/0/0 a 90/10/1,0 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 84 mg.

EMBR: m/z 669 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

Sal succinato de N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-

fenilpropil]-4-hidroxifenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil]metanosulfonamida



N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-

- 5 hidroxifenil]etoxi)fenil]etil]amino)-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil]metanosulfonamida (Ejemplo 5, 2000 mg, 2,84 mmol) se disolvió en metanol (8 ml) y se añadió ácido succínico (336 mg, 2,84 mmol) en agua (2 ml) y metanol (2 ml) en una porción a la solución en agitación a temperatura ambiente. Se añadió más agua hasta que la sal apareció en forma de una goma que se sembró con un
- 10 pequeño cristal de la sal previamente aislada. La mezcla se dejó toda la noche y se agitó ocasionalmente para ayudar a la cristalización. Después de 5 días el sólido se filtró y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco, 2336 mg, p.f. 148-150 °C.

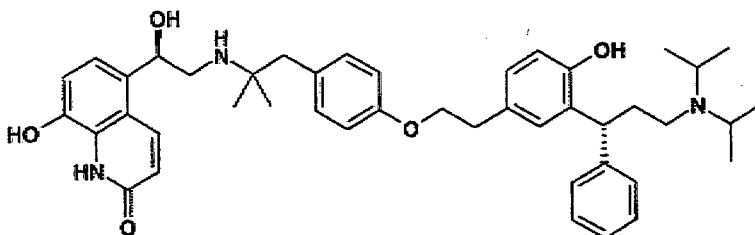
EMBR: m/z 704 $[M+H]^+$.

15

Ejemplo 20

5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil]etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

249



5-[[[(1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil]amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 67, 160 mg, 0,20 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y agua (10 ml) y se añadió fluoruro de amonio (740 mg, 3,6 mmol). La reacción se calentó a 40 °C y se agitó, en atmósfera de nitrógeno, durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y después de diclorometano proporcionando un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (90/10/1 a 80/20/2 en volumen) proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio, 19 mg.

EMBR: m/z 707 $[M+H]^+$.

Evaluación funcional de la actividad antagonista usando un ensayo en células enteras con testigo de lactamasa β con células CHO que expresan el receptor hM_3 .

Cultivo celular

Células CHO (de ovario de hámster chino) que expresaban el receptor muscarínico M_3 humano de forma recombinante se transfectaron con el plásmido NFAT_ β -Lac_Zeo. Las células se cultivaron en DMEM con Glutamax-1, suplementado con HEPES 25 mM (Life Technologies 32430-027), que contenía FCS (Suero de ternera fetal; Sigma F-7524) al 10%, piruvato sódico 1

250

nM (Sigma S-8636), NEAA (aminoácidos no esenciales; Invitrogen 11140-035) y 200 µg/ml de Zeocina (Invitrogen R250-01).

Protocolo del ensayo de hM₃ β-Lac

Las células se recolectaron para el ensayo cuando alcanzaron una
5 confluencia del 80-90% usando una solución de disociación de células sin
enzimas (Life technologies 13151-014) que se incubó con las células durante 5
minutos a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 5%. Las células
separadas se recogieron en medio de cultivo templado y se centrifugaron a
2000 rpm durante 10 minutos, se lavaron en PBS (Solución salina tamponada
10 con fosfato; Life Technologies 14190-094) y se centrifugaron de nuevo tal
como se acaba de describir. Las células se volvieron a suspender a 2×10^5
células/ml en medio de cultivo (composición tal como se describe
anteriormente). Se añadieron 20 µl de esta suspensión celular a cada pocillo
de una placa negra de fondo transparente de 384 pocillos (Greiner Bio One
15 781091-PFI). El tampón de ensayo que se usó era PBS suplementado con
Pluronic F-127 al 0,05% (Sigma 9003-11-6) y DMSO al 2,5%. La señalización
del receptor muscarínico M₃ se estimuló usando carbamilcolina 80 nM (Aldrich
N240-9) que se incubó con las células durante 4 horas a 37 °C/CO₂ al 5% y se
controló al final del periodo de incubación usando un lector de placas Tecan
20 SpectraFluor+ (λ de excitación 405 nm, de emisión 450 nm y 503 nm). Los
compuestos analizados se añadieron al ensayo al inicio del periodo de 4 horas
de incubación y se midió la actividad de los compuestos en términos de la
inhibición dependiente de la concentración de la señal inducida por
carbamilcolina. Se representaron las curvas de inhibición y se generaron los
25 valores de CI₅₀ usando un ajuste sigmoideo de 4 parámetros y se convirtieron

751

en valores de K_i usando la corrección de Cheng-Prusoff y el valor de K_D para carbamilcolina en el ensayo.

Evaluación funcional de la potencia y eficacia como agonistas usando un ensayo en células enteras con testigo de luciferasa con

5 células CHO que expresan el receptor hB₂.

Cultivo celular

Células CHO (de ovario de hámster chino) que expresaban el receptor adrenérgico β_2 humano de forma recombinante y transfectadas con un gen testigo de la enzima luciferasa se mantuvieron en medio de cultivo compuesto por F12:DMEM (Sigma D6421) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS: Sigma F03921), 10 μ g/ml de puromicina (Sigma N277698), 0,5 mg/ml de Geneticina G418 (Sigma G7034) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513). Las células se mantuvieron en condiciones estériles a 37 °C, en una atmósfera que contenía CO₂ al 5%.

15 Protocolo del ensayo de hB₂ luciferasa

Las células se recolectaron para el ensayo cuando alcanzaron una confluencia del 80-90% usando una solución de disociación de células sin enzimas (Life technologies 13151-014) que se incubó con las células durante 5 minutos a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 5%. Las células separadas se recogieron en medio de cultivo templado (la composición se describe anteriormente) y se volvieron a suspender en medio de ensayo (F12:DMEM (sigma D6421) que contenía suero bovino fetal al 1% (FBS: Sigma F03921), 10 μ g/ml de puromicina (Sigma N277698), 0,5 mg/ml de Geneticina G418 (Sigma G7034) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513)) proporcionando una

25 concentración de células viable de 1×10^6 células/ml. Se añadieron 10 μ l de

- esta suspensión a cada pocillo de una placa tratada con cultivo tisular de volumen reducido de 384 pocillos (Greiner 788073) y la placa se incubó en una atmósfera que contenía CO₂ al 5% a 37 °C durante 2 horas. Los intervalos de las concentraciones de los compuestos de ensayo se prepararon en solución salina tamponada con fosfato que contenía pluronic-F127 al 0,05% (Sigma P2443) y DMSO al 2,5%. Se añadieron 2 µl de cada concentración de ensayo al pocillo apropiado de la placa de 384 pocillos y se devolvió a la incubadora durante 4 horas más. Al final del periodo de incubación se añadieron 4 µl de reactivo Steady-Glo (Sistema de ensayo de luciferasa Steady-Glo (promega E2520) a cada pocillo y la placa se leyó inmediatamente en un lector de placas Leadseeker (Amersham Bioscience) usando un filtro de 660 nm. Se representaron las curvas de efecto de la concentración y se generaron los valores de CE₅₀ usando un ajuste sigmoideo de 4 parámetros usando un programa de análisis de datos casero. En cada ensayo se usó isoprenalina como patrón de referencia.

Los Ejemplos 1 a 20 se analizaron de acuerdo con los ensayos que se describen anteriormente y se obtuvieron los siguientes resultados:

N.º de ejemplo	CE ₅₀ – β ₂ (nM)	K _i - M ₃ (nM)
1	0,88	3,4
2	0,32	1,1
3	0,14	1,4
4	1,3	0,28
5	0,2	0,3
6	0,19	2,4
7	0,049	2,1

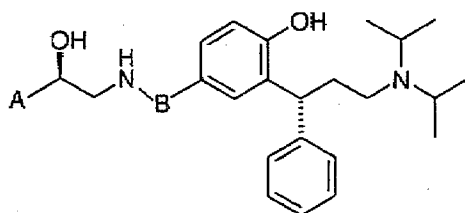
254

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

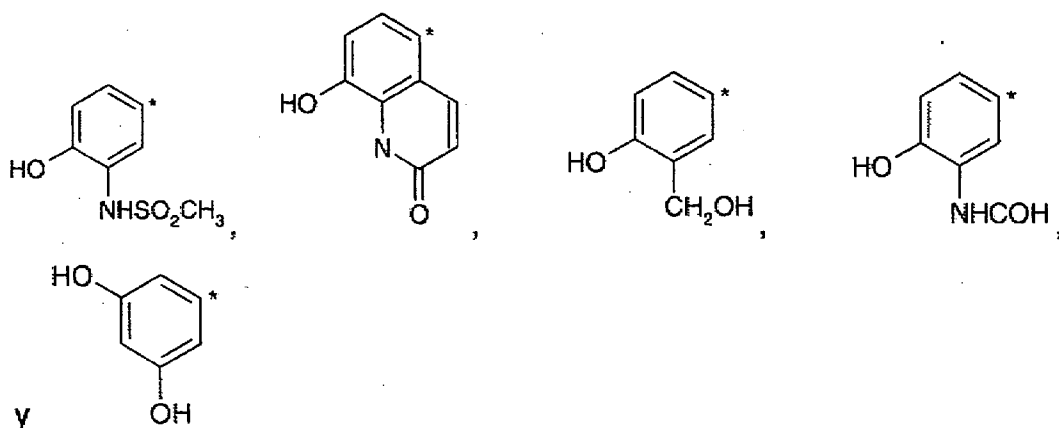
REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de la fórmula general (1):



en la que A se selecciona de:



10

en las que * representa el punto de unión de A al carbono que porta el hidroxilo;

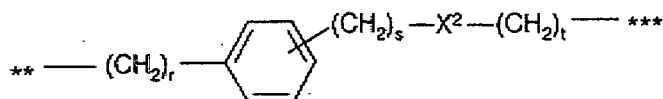
y B se selecciona de:

1) $^{**}-(CH_2)_2-(CH_2)_m-X^1-(CH_2)_n-^{***}$, en la que X^1 es O o S, m es un número entero de 0 a 9, n es un número entero de 0 a 9 y $n+m$ está comprendido entre 4 y 9 inclusive;

2) alquileo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C_1-

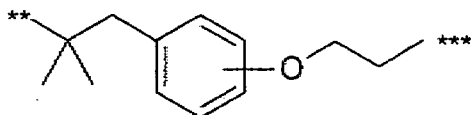
C₄;

3) un grupo de la fórmula



5 en la que X^2 es O o S, r es un número entero de 2 a 7, s es un número entero de 0 a 6, t es un número entero de 0 a 6, s+t está comprendido entre 1 y 6 inclusive y r+s+t está comprendido entre 3 y 8 inclusive; y

4) un grupo de la fórmula



representando ** el punto de unión de B al grupo NH adyacente y
10 representando *** el punto de unión de B al grupo fenilo adyacente;
y sus sales de amonio cuaternario o, si fuera apropiado, sus sales y/o
isómeros, tautómeros, solvatos o sus variaciones isotópicas farmacéuticamente
aceptables.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es
alquilenos C₆-C₁₂.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que B se
selecciona de (CH₂)₈, (CH₂)₉ o (CH₂)₁₀.

20

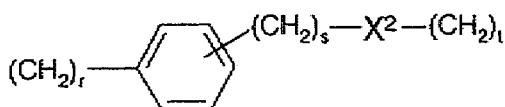
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es -
(CH₂)₂-(CH₂)_m-X¹-(CH₂)_n-.

256

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que X^1 es O.

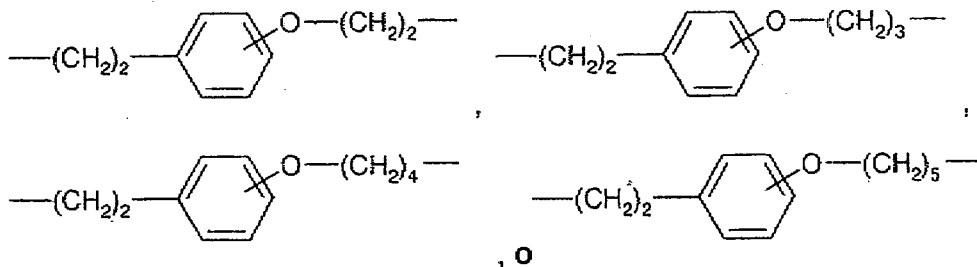
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que B se
5 selecciona de $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_6-O-(CH_2)_4-$ y $-(CH_2)_7-O-$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es un
grupo de la fórmula:

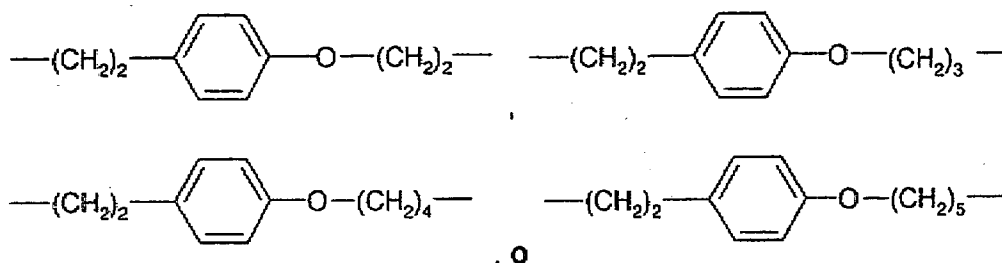


8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que X^2 es O.

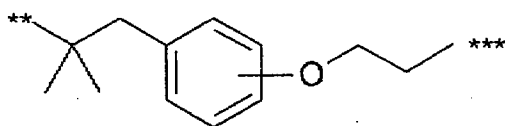
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que B se
15 selecciona de:



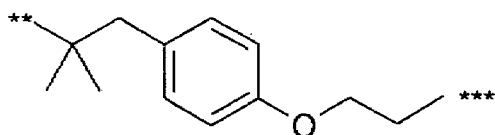
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que B se
selecciona de:



11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es de la
5 fórmula:

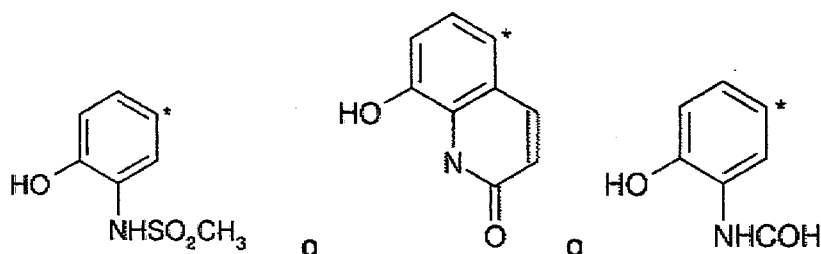


12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que B es de la
10 fórmula:



13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1
15 a 12, en el que A es de la fórmula:

750



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo constituido por:

- 5 N-(5-[(1R)-2-[(10-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}decil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida;
- N-(5-[(1R)-2-[(2-[4-(3-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}propoxi)fenil]etil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida;
- 10 N-(5-[(1R)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida;
- N-(5-[(1R)-2-[(7-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenoxi}heptil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida;
- 15 N-(5-[(1R)-2-[(2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}etoxi)fenil]etil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida;
- N-(5-[(1R)-2-[(6-{4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)hexil}amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)metanosulfonamida;
- 20 N-(5-[(1R)-2-[(2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxifenil}butoxi)fenil]etil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil)formamida;

5-[(1R)-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona;

5-[(1R)-1-[[hidroxi]-2-({2-[4-(4-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}butoxi)fenil]etil}amino)etil]bencen-1,3-diol;

5 N-{5-[(1R)-2-({2-[3-(2-{3-(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(2-{3-[2-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]fenoxi}etil)fenol;

10 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]bencen-1,3-diol;

N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}formamida;

15 5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona;

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(2-{4-[2-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]fenoxi}etil)fenol;

N-(5-{(1R)-2-[(8-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}octil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;

20 N-(5-{(1R)-2-[(2-{4-[(5-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-hidroxi-fenil}pentil)oxi]fenil]etil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-hidroxi-fenil}metanosulfonamida;

2-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-(4-{4-[2-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)etil]fenoxi}butil)fenol;

25 sal succinato de N-{5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-

fenilpropil]-4-hidroxifenil]etoxi)fenil]etil}amino)-1-hidroxietil]-2-

hidroxifenil]metanosulfonamida; y

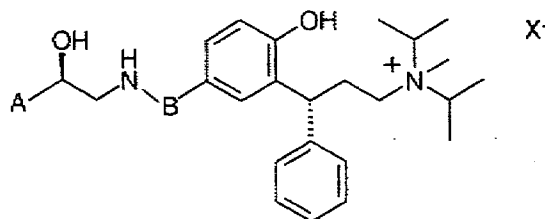
5-[(1R)-2-({2-[4-(2-{3-[(1R)-3-(diisopropilamino)-1-fenilpropil]-4-

hidroxifenil]etoxi)fenil]-1,1-dimetiletil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-

5 2(1H)-ona;

y sus sales de amonio cuaternario o, si fuera apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o sus variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables.

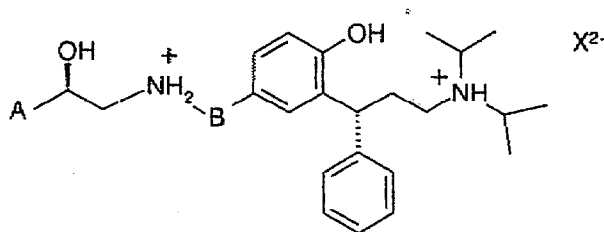
- 10 15. Una sal de amonio cuaternario de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicha sal de amonio cuaternario de la fórmula:



en la que X es acetato, fumarato, mesilato, bromuro, cloruro, sulfato, D y L tartrato o xinafoato.

15

16. Una sal de amonio cuaternario de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicha sal de amonio cuaternario de la fórmula:



en la que X es succinato.

261

17. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal o forma derivada
5 farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que además comprende uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

10

19. Un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como medicamento.

15 20. Un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones en los que están implicados los receptores β_2 y M_3 .

20

21. Un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones que se seleccionan del grupo
25 constituido por:

. asma de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular asma que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca provocada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, protozoica o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancias de la infancia y bronquiolitis,

. broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias menores, y enfisema,

. enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociadas o no asociadas a EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias, síndrome disneico del adulto (SDA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente al tratamiento con otros fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada a la hipertensión pulmonar,

. bronquitis de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular bronquitis que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por

bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruprosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

5 . lesión pulmonar aguda,

. bronquiectasia de cualquier tipo, etiología, o patogenia, en particular bronquiectasia que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia saculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y
10 bronquiectasia folicular.

22. El uso de un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o de una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un
15 fármaco que tiene tanto actividades de agonista de β_2 como de antagonista de M_3 .

23. El uso de un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o de una sal, soluto o composición
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que se seleccionan del grupo que se describe en la reivindicación 21.

24. Un procedimiento de tratamiento de un mamífero, que incluye un ser
25 humano, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un

compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o con una sal, forma derivada o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la enfermedad, trastorno o afección se selecciona del grupo que se describe en la reivindicación 21.

26. Combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 16 con otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se selecciona(n) de:

(a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP),

(b) antagonistas de leucotrienos (LTRA) que incluyen antagonistas de
15 LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄,

(c) antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas de H₁ y H₃,

(d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 para uso descongestivo,

20 (e) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,

(f) teofilina,

(g) cromoglicato sódico,

(h) inhibidores de COX tanto inhibidores no selectivos como selectivos
25 de COX-1 o COX-2 (AINE),

- (i) antagonistas de los receptores de prostaglandinas e inhibidores de prostaglandina sintasa,
- (j) glucocorticoesteroides orales e inhalados,
- (k) agonistas disociados del receptor de corticoides (DAGR);
- 5 (l) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,
- (m) agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),
- (n) inhibidores de las moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4,
- 10 (o) antagonistas de los receptores de quinina B₁ y B₂,
- (p) agentes inmunosupresores, que incluyen inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina,
- (q) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (r) antagonistas de los receptores de taquiquina NK₁, NK₂ y NK₃,
- 15 (s) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa,
- (t) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b,
- (u) inhibidores de uroquinasa,
- (v) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2,
- 20 (w) moduladores de la ruta de NFK β , tales como inhibidores de IKK,
- (x) moduladores de las rutas de señalización de las citoquinas tales como p38 MAP quinasa, PI3 quinasa, JAK quinasa, syk quinasa, EGFR o MK-2,
- (y) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,
- 25 (z) agentes que potencian las respuestas a los corticoesteroides

inhalados.

(aa) antibióticos y agentes antiviricos eficaces contra microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio,

(bb) inhibidores de HDAC,

5 (cc) antagonistas de CXCR2,

(dd) antagonistas de integrina,

(ee) quimioquinas,

(ff) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC),

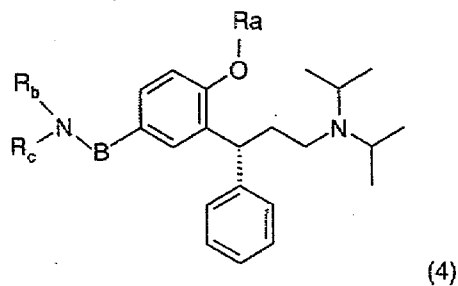
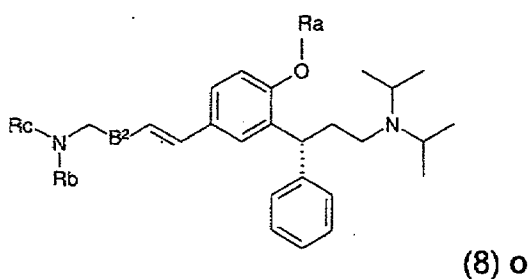
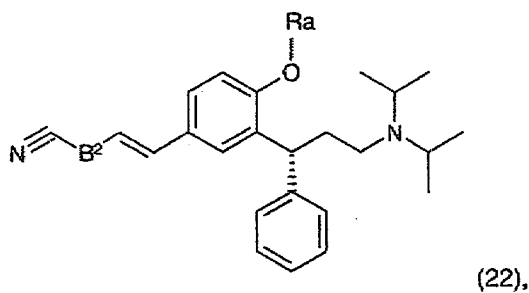
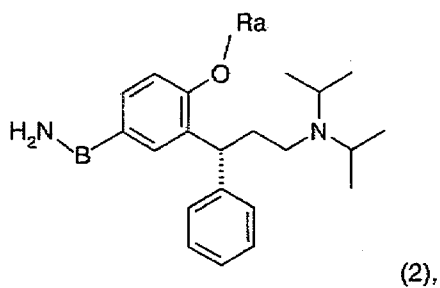
10 (gg) agonistas de P2Y2 y agonistas de receptores de otros nucleótidos,

(hh) inhibidores de tromboxano,

(ii) niacina, y

(jj) factores de adhesión que incluyen VLAM, ICAM, y ELAM.

15 27. Un compuesto de la fórmula:



en el que:

B es tal como se define en la reivindicación 1,

Ra representa hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo adecuado

- 5 Rb y Rc representan cualesquiera sustituyentes adecuados de forma que los enlaces entre N y Rb y N y Rc puedan escindirse fácilmente proporcionando la amina correspondiente,

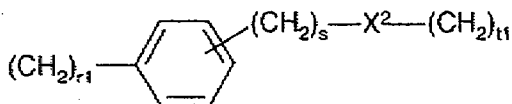
B² se selecciona de:

- CH₂-(CH₂)_m-X¹-(CH₂)_{n1} en la que X¹ es O o S, m es un número entero de 0 a 9, n₁ es un número entero de 1 a 7 y n₁+m está comprendido entre 2 y 7 inclusive;

- alquileo C₃-C₉, opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₄;

o

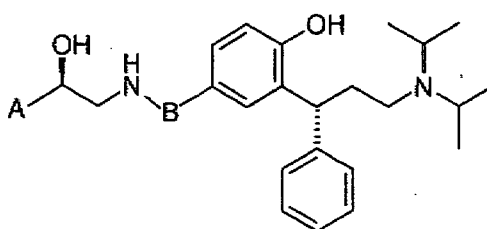
- un grupo de la fórmula:



en la que X² es O o S, r₁ es un número entero de 1 a 6, s es un número entero de 0 a 6 y t₁ es un número entero de 1 a 4 y s+t₁ está comprendido entre 1 y 4 inclusive y r₁+s+t₁ está comprendido entre 2 y 5 inclusive.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (1)



(1)

- 5 y a procedimientos para la preparación, intermedios que se usan en la preparación, composiciones que contienen y usos de tales derivados. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en numerosas enfermedades, trastornos y afecciones, en particular en enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, alérgicos y respiratorios.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2007/000619

International filing date (day/month/year)
07.03.2007

Priority date (day/month/year)
20.03.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C311/08 C07C233/43 C07D215/26 C07D215/60 A61K31/18 A61P29/00 A61P37/08 A61P11/08
C07C217/48 C07C255/13 C07C271/16

Applicant
PFIZER LIMITED

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

English, Russell

Telephone No. +31 70 340-2860



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2007/000619

270

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. *971*
PCT/IB2007/000619

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 24,25 (industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 24,25 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/B2007/000619

292

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-23,26,27</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 24,25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: US 4 853 381 A (H. Finch, et al.) 1 August 1989

D2: WO 02/34245 A (Pharmacia & Upjohn) 2 May 2002

1. Subject-matter

The present application concerns 2-(3-diisopropylamino-1-phenylpropyl)phenol derivatives with a 2-hydroxyethylamino substituent which are both β_2 adrenergic receptor agonists and M3 muscarinic antagonists. The compounds are useful in the treatment in particular of inflammatory, allergic and respiratory diseases.

2. Novelty

Document D1 discloses ethanolamine compounds (claim 1) which are stimulants of the β_2 -adrenoreceptors (column 7, lines 3-11) and useful in the treatment of diseases such as asthma, chronic bronchitis and inflammation (column 7, lines 18-28). These compounds do not possess the 3-diisopropylamino-1-phenylpropyl group of the compounds of the present application.

Document D2 discloses the use of tolterodine (2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-methylphenol) and hydroxytolterodine (2-[(1R)-3-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol) in the treatment of asthma (claim 1) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (claim 9). These compounds are described as having antimuscarinic activity (page 1, lines 14-22). They do not however possess the 2-hydroxyethylamino group of the compounds of the present application.

The compounds of present claim 27, which are intermediates in the preparation of compounds of claim 1, are not disclosed in the available prior art.

The subject-matter of claims 1-27 is new (Article 33(2) PCT).

3. Inventive step

The documents D1 and D2 are regarded equally as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-27, and disclose compounds which are β_2 adrenergic receptor agonists (D1) or muscarinic antagonists (D2) useful in the treatment of diseases such as asthma, chronic bronchitis, inflammation and COPD (see paragraph 2 above).

The compounds of the present invention possess structural features from the compounds of both D1 and D2. The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds suitable for the treatment of inflammatory, allergic and respiratory diseases. The applicant solves this problem by means of the compounds of present claim 1 (cf. page 89, where β_2 agonist and M3 muscarinic antagonist activity is demonstrated for a selection of claimed compounds).

There is no suggestion in D1 or D2 that combining the 2-hydroxyethyl substituted phenol structure of the compounds of D1 with the 2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)phenol structure of the compounds of D2 would lead to compounds which still possess either the β_2 agonist or the M3 muscarinic antagonist activity of the compounds of D1 and D2 and that would therefore be useful in the treatment of inflammatory, allergic and respiratory diseases.

The subject-matter of claims 1-26 therefore involves an inventive step (Article 33(3) PCT). The compounds of claim 27 are intermediates in the preparation of the novel and inventive compounds of claim 1 and therefore the subject-matter of claim 27 also involves an inventive step (Article 33(3) PCT).

4. Industrial applicability

For the assessment of the present claims 24,25 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as industrially applicable the subject-matter of claims

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2007/000619

to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 September 2007 (27.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/107828 A3

(51) International Patent Classification:

C07C 311/08 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
C07C 233/43 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
C07D 215/26 (2006.01) C07C 217/48 (2006.01)
C07D 215/60 (2006.01) C07C 255/13 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) C07C 271/16 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(74) Agent: DROUIN, Stéphane; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2007/000619

(22) International Filing Date: 7 March 2007 (07.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/784,519 20 March 2006 (20.03.2006) US
60/803,745 2 June 2006 (02.06.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER LIMITED [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JAMES, Kim [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). JONES, Lyn, Howard [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).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

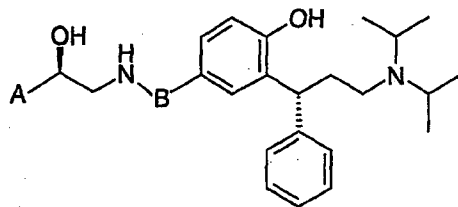
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
6 December 2007

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: AMINE DERIVATIVES



(1)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of Formula (1) and to intermediates in the preparation of, compositions containing and uses of such derivatives. The compounds according to the present invention are β_2 adrenergic receptor agonists and M3 muscarine receptor antagonists useful in numerous diseases, disorder and conditions, in particular inflammatory, allergic and respiratory diseases,

disorder and conditions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/000619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C311/08 C07C233/43 C07D215/26 C07D215/60 A61K31/18
A61P29/00 A61P37/08 A61P11/08 C07C217/48 C07C255/13
C07C271/16

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)

C07C C07D A61K A61P

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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 853 381 A (H. FINCH, ET AL.) 1 August 1989 (1989-08-01) column 7, lines 3-11,18-28; claim 1	1-27
A	WO 02/34245 A (PHARMACIA & UPJOHN) 2 May 2002 (2002-05-02) page 1, lines 14-22; claims 1,9 ----- -/--	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 September 2007

Date of mailing of the international search report

18/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, Russell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/000619

278

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	K. DEMIRKAN, ET AL.: "Can we justify ipratropium therapy as initial management of acute exacerbations of COPD?" PHARMACOTHERAPY, vol. 19, no. 7, July 1999 (1999-07), pages 838-843, XP000979718 AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY, BOSTON, US ISSN: 0277-0008 page 838, right-hand column, last paragraph - page 839, left-hand column, paragraph 1	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/000619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4853381	A	01-08-1989	NONE
WO 0234245	A	02-05-2002	AR 031032 A1 03-09-2003
		AU 1296202 A	06-05-2002
		CA 2422901 A1	02-05-2002
		EP 1330241 A2	30-07-2003
		JP 2004513099 T	30-04-2004
		MX PA03003592 A	19-06-2003



No. 08-099623-00000-0000

Fecha: 2008-09-19 16:49:15 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTE IYII Eje. 373 FASE NACIONAL I
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 279



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente: ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud: ☒
- ◆ Descripción de la invención: ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes: ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas: ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial: ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud: ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño: ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas: ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado: ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud: ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado: ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas: ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Claudia M. Neva
 Firma Responsable

Fecha _____