



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 289 691**

51 Int. Cl.:
C07C 311/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05702274 .1**

86 Fecha de presentación : **12.01.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1708992**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Derivados de sulfonamida para el tratamiento de enfermedades.**

30 Prioridad: **22.01.2004 EP 04290168**
22.03.2004 GB 0406388
09.08.2004 US 600259 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

73 Titular/es: **Pfizer, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Brown, Alan D.;**
James, Kim;
Lane, Charlotte A. L.;
Moses, Ian B. y
Thomson, Nicholas M.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

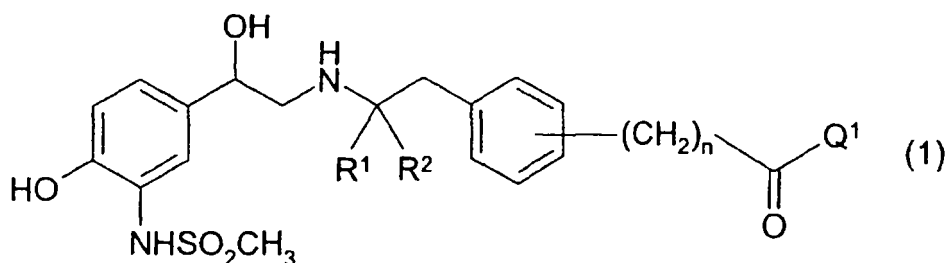
ES 2 289 691 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamida para el tratamiento de enfermedades.

Esta invención se refiere a agonistas de β_2 de la fórmula general:



en los que R^1 , R^2 , n y Q^1 tienen los significados que se indican más adelante,

y a procesos para la preparación, composiciones que contienen y los usos de tales derivados.

Los receptores adrenérgicos son miembros de la gran superfamilia de receptores acoplados a proteína G. La subfamilia de receptores adrenérgicos está a su vez dividida en las subfamilias α y β , estando compuesta la subfamilia β por al menos 3 subtipos de receptores: β_1 , β_2 y β_3 . Estos receptores muestran patrones de expresión diferenciados en los tejidos de varios sistemas y órganos de mamíferos. Los receptores adrenérgicos β_2 (β_2) se expresan principalmente en las células de músculo liso (por ejemplo, músculos vasculares, bronquiales, uterinos o intestinales), mientras que los receptores adrenérgicos β_3 se expresan principalmente en los tejidos grasos (por lo tanto los agonistas de β_3 podrían ser potencialmente útiles en el tratamiento de obesidad y diabetes) y los receptores adrenérgicos β_1 se expresan principalmente en los tejidos cardíacos (por lo tanto los agonistas de β_1 se usan principalmente como estimulantes cardíacos).

La patofisiología y los tratamientos de las enfermedades de las vías respiratorias han sido revisados de forma extensa en la bibliografía (como referencia véanse Barnes, P.J. Chest, 1997, 111:2, páginas 17S-26S y Bryan, S.A. *et al.* Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, páginas 25-42) y por lo tanto en la presente memoria únicamente se incluirá un breve resumen para proporcionar algunos antecedentes.

Glucocorticoesteroides, antileucotrienos, teofilina, cromonas, anticolinérgicos y agonistas de β_2 constituyen clases de fármacos que se usan actualmente para tratar enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las directrices de tratamiento para estas enfermedades incluyen agonistas de β_2 inhalados de acción tanto a corto como a largo plazo. Los agonistas de β_2 de inicio rápido de acción a corto plazo se usan para la broncodilatación de "rescate", mientras que las formas de acción prolongada proporcionan alivio sostenido y se usan como terapia de mantenimiento.

La broncodilatación está mediada por agonismo del receptor adrenérgico β_2 expresado en las células de músculo liso de las vías respiratorias, que produce relajación y, por lo tanto, broncodilatación. De este modo, como antagonistas funcionales, los agonistas de β_2 pueden evitar e invertir los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, que incluyen leucotrienos D4 (LTD4), acetilcolina, bradiquinina, prostaglandinas, histamina y endotelinas. Debido a que los receptores de β_2 están distribuidos de forma tan amplia en las vías respiratorias, los agonistas de β_2 pueden afectar también a otros tipos de células que desempeñan un papel en el asma. Por ejemplo, se ha reseñado que los agonistas de β_2 pueden estabilizar los mastocitos. La inhibición de la liberación de sustancias broncoconstrictoras puede ser la forma en la que los agonistas de β_2 bloquean la broncoconstricción inducida por alérgenos, ejercicio y aire frío. Además, los agonistas de β_2 inhiben la neurotransmisión colinérgica en las vías respiratorias humanas, lo que puede provocar una menor broncoconstricción debida al reflejo colinérgico.

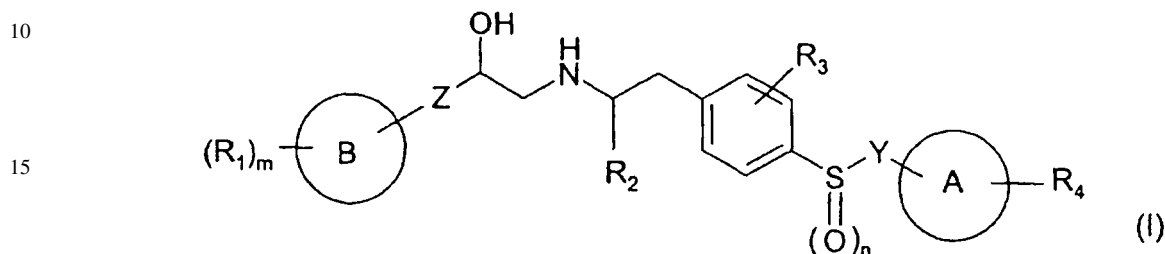
Además de las vías respiratorias, se ha establecido también que los receptores adrenérgicos β_2 se expresan también en otros órganos y tejidos y de este modo agonistas de β_2 , tales como los que se describen en la presente invención, pueden tener aplicación en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero sin limitación, las del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión, enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, soriasis, enfermedades proliferativas de la piel, glaucoma y en afecciones en las que es ventajoso reducir la acidez gástrica, en particular en la ulceración gástrica y péptica.

Sin embargo, numerosos agonistas de β_2 son de uso limitado debido a su reducida selectividad o efectos secundarios adversos producidos por una exposición sistémica elevada y mediados principalmente por la acción en los receptores adrenérgicos β_2 expresados fuera de las vías respiratorias (temblores musculares, taquicardia, palpitaciones, desasosiego). Por lo tanto, existe una necesidad de agentes mejorados en esta clase.

ES 2 289 691 T3

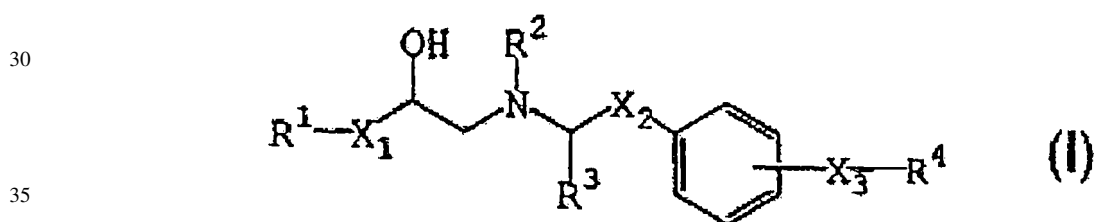
En consecuencia, todavía existe una necesidad de agonistas de β_2 novedosos que tendrían un perfil farmacológico adecuado, por ejemplo en lo que se refiere a potencia, farmacocinética o duración de la acción. En este contexto, la presente invención se refiere a agonistas de β_2 novedosos.

5 Ya han sido descritos varios derivados de sulfonamida. Por ejemplo, el documento WO020066250 describe compuestos activos como agonistas de β_3 , que son selectivos con relación a β_2 , de la fórmula:



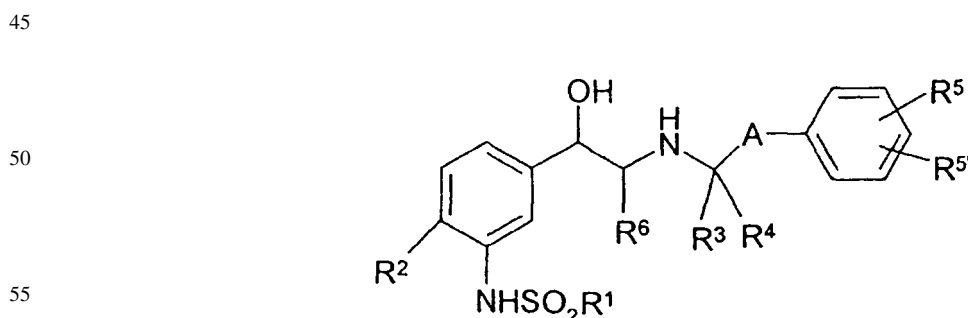
en los que m puede ser 2, R_1 puede ser H, OH o $NR_5SO_2R_5$ (siendo R_5 H o alquilo C_1-C_6), Z puede ser un enlace, R_2 puede ser H o alquilo C_1-C_6 , R_4 puede ser alquilo C_1-C_6 , B puede ser fenilo, Y es alquilo C_1-C_6 y A puede ser fenilo.

25 El documento WO02/000622 describe agonistas selectivos de β_3 de la fórmula:



en los que R^1 puede ser fenilo sustituido con hidroxilo y alquilsulfonilamino, X_1 puede ser un enlace, R^2 puede ser hidrógeno, R^3 es hidrógeno o hidroxialquilo, X_2 puede ser CH_2 , X_3 es un enlace, O o NH y R^4 es un grupo cíclico.

Otros derivados de sulfonamida se describen también en el documento US5.776.983 como agonistas de β_3 . Más específicamente son de la fórmula:

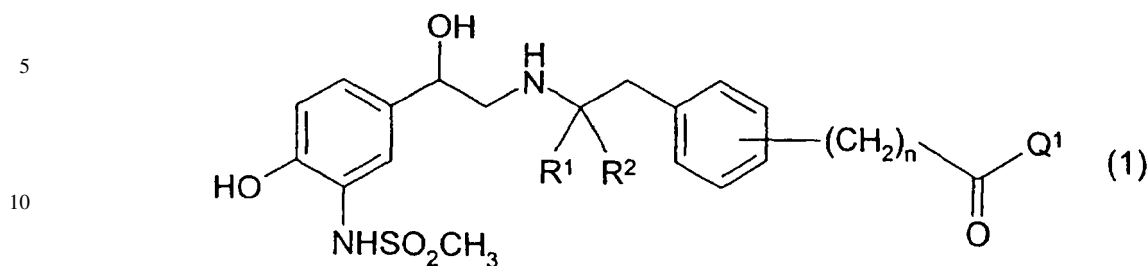


60 en los que R^1 puede ser CH_3 , R^2 puede ser OH, R^6 puede ser H, R^3 puede ser H o alquilo, R^4 puede ser H, alquilo, R^5 puede ser H, $R^{5'}$ puede ser $C(O)NR^6R^6$, en el que R^6 y R^6 pueden ser H o alquilo inferior.

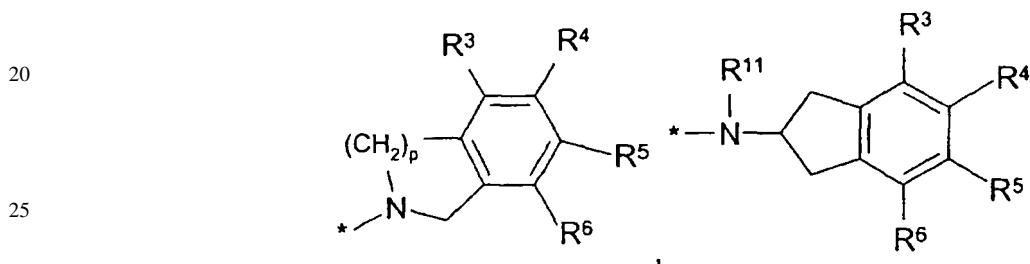
65 Sin embargo, ninguno de los derivados de sulfonamida anteriores ha demostrado una actividad selectiva de agonista de β_2 , permitiendo que se usen como fármacos eficientes en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , en particular enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias u otras enfermedades tales como las citadas anteriormente.

ES 2 289 691 T3

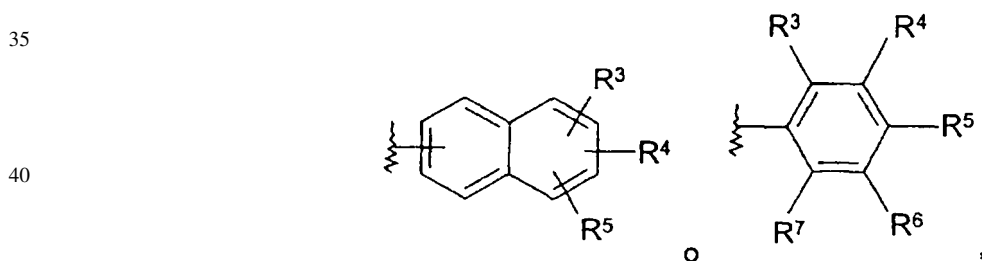
Esta invención se refiere a los compuestos de la fórmula general (1):



15 en los que el grupo $(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{Q}^1$ está en posición meta o para, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, n es 0, 1 ó 2 y Q^1 es un grupo que se selecciona de,



30 y un grupo $^*\text{-NR}^{11}\text{-Q}^2\text{-A}$, en el que p es 1 ó 2, Q^2 es un alquileno $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^{11} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y A es piridilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, siendo dicho cicloalquilo, que opcionalmente está puentado por uno o más, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4, átomos de carbono, tetrahidropiraniilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con bencilo, tetrahidrotiopiraniilo o un grupo



45 en el que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, OR^8 , SR^9 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , COOR^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , NHCOR^{10} y fenilo;

50 en los que R^8 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

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

55 Los compuestos de la fórmula (1) son agonistas de los receptores β_2 , que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , demostrando una potencia excelente, en particular cuando se administran por vía inhalada.

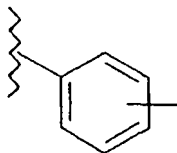
60 En la fórmula general (1) anterior, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y alquileno $\text{C}_1\text{-C}_4$ denotan un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Esto es de aplicación también si portan sustituyentes o aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en radicales O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, radicales S-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, etc.... Ejemplos de radicales alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ adecuados son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo.... Ejemplos de radicales O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ adecuados son metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi, *n*-butiloxi, *iso*-butiloxi, *sec*-butiloxi y *terc*-butiloxi.

65 El cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ en el que 2 átomos de carbono o más están opcionalmente unidos por uno o más átomos de carbono incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, adamantilo, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano. Grupos cicloalquilo preferidos son ciclohexilo y adamantilo.

ES 2 289 691 T3

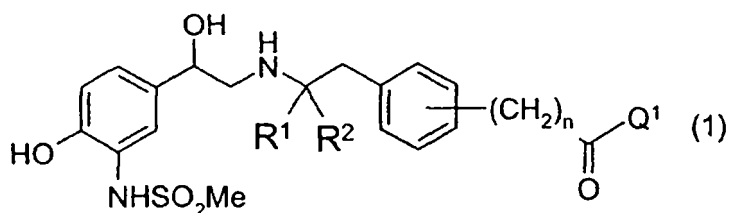
Finalmente, halo denota un átomo de halógeno que se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor o cloro.

A continuación, el enlace libre del grupo fenilo tal como en la estructura a continuación,



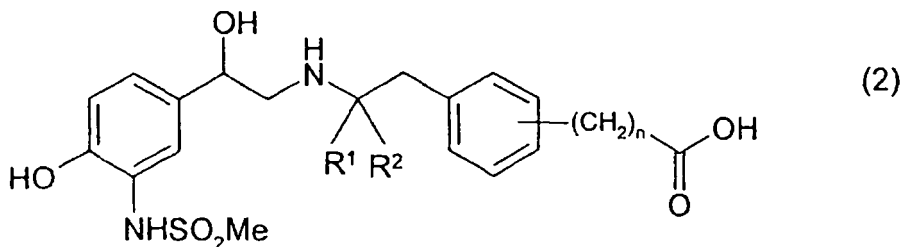
quiere decir que el fenilo puede estar sustituido en la posición meta o para.

Los compuestos de la fórmula (1)

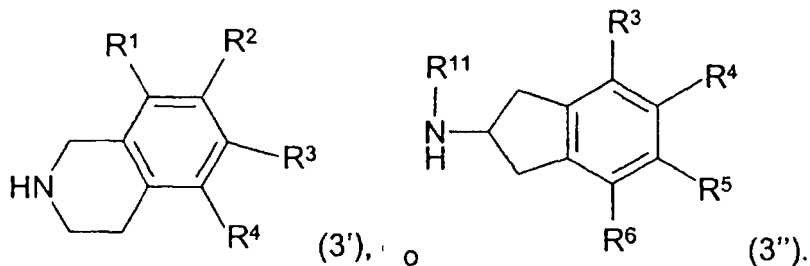


pueden prepararse usando procedimientos convencionales tales como los métodos ilustrativos siguientes en los que R^1 , R^2 , Q^1 y n son tal como se define anteriormente para los compuestos de la fórmula (1) a no ser que se especifique lo contrario.

Los derivados de amida de la fórmula (1) pueden prepararse acoplado un ácido de la fórmula (2) o una sal del mismo:



con una amina de la fórmula $NHR^{11}-Q^2-A$ (3),

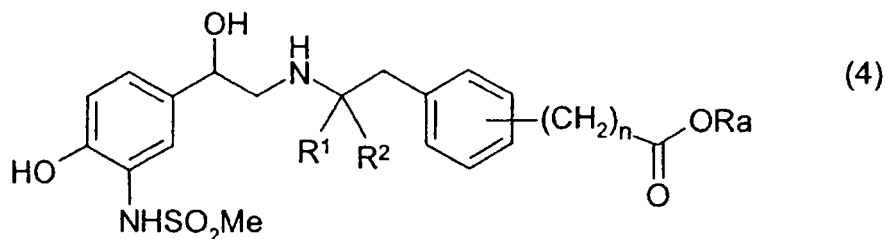


El acoplamiento generalmente se lleva a cabo en un exceso de dicha amina como receptor de ácido, con un agente de acoplamiento convencional (por ejemplo hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o N,N' -dicyclohexilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol hidratado o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol) y opcionalmente en presencia de una base de amina terciaria (por ejemplo N -metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina). La reacción puede acometerse en un disolvente adecuado tal como piridina, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, diclorometano o acetato de etilo y a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente) durante un periodo de 1-24 horas.

ES 2 289 691 T3

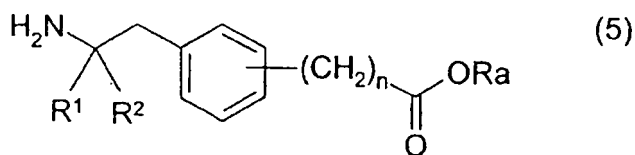
Dicha amina (3), (3') o (3'') o bien está disponible en el mercado o puede prepararse por métodos convencionales notorios para un experto en la técnica (por ejemplo, reducción, oxidación, alquilación, acoplamiento mediado por metales de transición, protección, desprotección, etc...) a partir de materiales disponibles en el mercado.

5 El ácido de la fórmula (2) puede prepararse a partir del éster correspondiente de la fórmula (4):

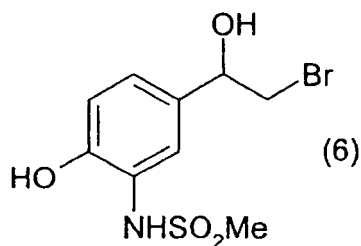


20 en el que Ra es un grupo protector de ácido adecuado, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, que incluye, pero sin limitación, metilo y etilo, de acuerdo con cualquier método notorio para un experto en la técnica para preparar un ácido a partir de un éster, sin modificar el resto de la molécula. Por ejemplo, el éster puede hidrolizarse mediante tratamiento con un ácido o base acuosa (por ejemplo cloruro de hidrógeno, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio), opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, agua, propionitrilo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano/agua) a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C durante un periodo de 1 a 40 horas.

25 El éster de la fórmula (4) puede prepararse mediante reacción de la amina de la fórmula (5):



40 en la que Ra y n son tal como se define anteriormente, con un bromuro de la fórmula (6):



55 En un procedimiento típico, la amina de la fórmula (5) se hace reaccionar con un bromuro de la fórmula (6) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, tolueno, N,N-dimetilformamida, propionitrilo, acetoneitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo trietilamina, diisopropiltilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, durante 12 a 48 horas.

60 El bromuro de la fórmula (6) puede prepararse de acuerdo con el método del documento WO 02/06258 (página 36, ejemplo 14a).

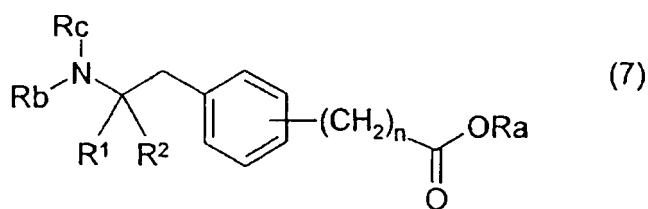
65

ES 2 289 691 T3

La amina de la fórmula (5), en la que R_1 es Me y R_2 es H, puede prepararse en forma del enantiómero (*R*) o (*S*) a partir de la amina protegida correspondiente de la fórmula (7):

5

10

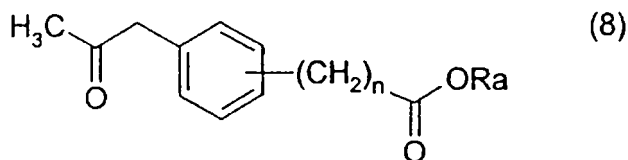


15 en la que Ra y n son tal como se define anteriormente y Rb y Rc representan cualesquiera sustituyentes adecuados de forma que HNRbRc es una amina quiral (por ejemplo, Rb puede ser hidrógeno y Rc puede ser α -metilbencilo), con la condición de que los enlaces entre N y Rb y N y Rc puedan escindirse fácilmente proporcionando la amina libre de la fórmula (5) usando metodología estándar para escindir 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
20 Publication, 1981.

La amina de la fórmula (7) puede prepararse en forma de un diastereoisómero único mediante reacción de una amina de la fórmula HNRbRc con una cetona de la fórmula (8):

25

30



35 en la que Ra, Rb, Rc y n son tal como se define anteriormente.

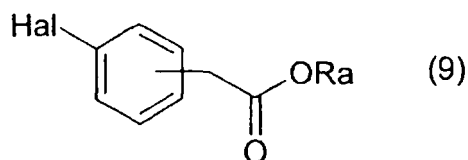
En un procedimiento típico, la reacción de la cetona de la fórmula (8) con la amina de la fórmula HNRbRc produce un intermedio quiral que a su vez se reduce mediante un agente reductor adecuado (por ejemplo cianoborohidruro sódico de la fórmula NaCNBH₃ o triacetoxiborohidruro sódico de la fórmula Na(OAc)₃BH) opcionalmente en presencia de un agente desecante (por ejemplo, tamices moleculares, sulfato magnésico) y opcionalmente en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo ácido acético) proporcionando la amina de la fórmula (7) en forma de una mezcla de diastereoisómeros. La reacción generalmente se realiza en un disolvente tal como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C de 3 a 72 horas. El producto resultante se convierte después en la sal hidrocioruro y se cristaliza selectivamente a partir de un disolvente o mezcla de disolventes adecuados (por ejemplo isopropanol, etanol, metanol, éter diisopropílico o éter diisopropílico /metanol) proporcionando (7) en forma de un diastereoisómero único.

45

La cetona de la fórmula (8) en la que n = 1 puede prepararse mediante acoplamiento mediado por paladio de un haluro de arilo de la fórmula (9):

50

55



60

en el que Ra es tal como se define anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, que incluye, pero sin limitación, bromo y yodo, con un enolato o equivalente de enolato.

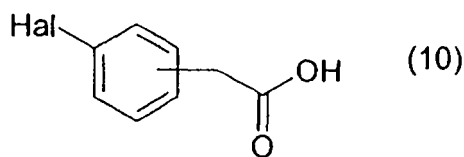
65

En un procedimiento típico, el haluro de arilo de la fórmula (9) se hace reaccionar con un enolato de estaño generado in situ mediante tratamiento de acetato de isoprenilo con metóxido de tri-n-butilestaño de la fórmula Bu₃SnOMe en presencia de un catalizador de paladio adecuado (acetato de paladio/tri-orto-tolilfosfina de la fórmula Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃) en un disolvente no polar (por ejemplo tolueno, benceno, hexano). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C de 6 a 16 horas.

ES 2 289 691 T3

El haluro de arilo de la fórmula (9) puede obtenerse mediante esterificación del ácido correspondiente de la fórmula (10):

5



10

en el que Hal es tal como se define anteriormente, de acuerdo con cualquier método notorio para un experto en la técnica para preparar un éster a partir de un ácido sin modificar el resto de la molécula.

15

En un procedimiento típico, el ácido de la fórmula (10) se hace reaccionar con un disolvente alcohólico de la fórmula RaOH, en el que Ra es tal como se define anteriormente, en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno a una temperatura entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente) de 8 a 16 horas.

20

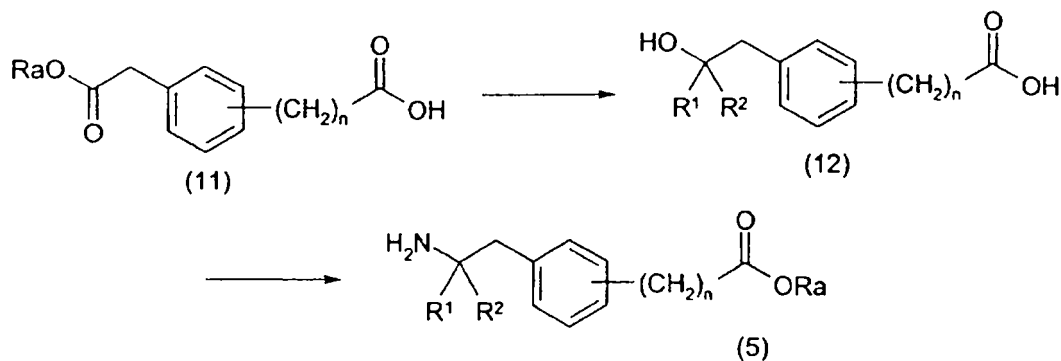
El ácido de la fórmula (10) es un producto comercial.

La amina de la fórmula (5), en la que R¹ = R² = alquilo, puede prepararse de acuerdo con el esquema siguiente:

25

Esquema 1

30



35

40

en el que R¹, R² y Ra son tal como se define anteriormente.

45

En un procedimiento típico, el éster de la fórmula (11) se hace reaccionar con un alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como R²MgBr, R²MgCl o R²Li) proporcionando el alcohol terciario correspondiente de la fórmula (12) usando el método que se describe anteriormente.

50

Dicho alcohol terciario de la fórmula (12) se trata después con un nitrilo de alquilo (por ejemplo acetonitrilo, cloroacetnitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) proporcionando un intermedio protegido que a su vez se escinde usando metodología estándar para escindir grupos protectores de nitrógeno tales como las que se mencionan en los libros de texto. El aminoácido resultante se esterifica después usando el método que se describe en la presente memoria proporcionando la amina de la fórmula (5).

55

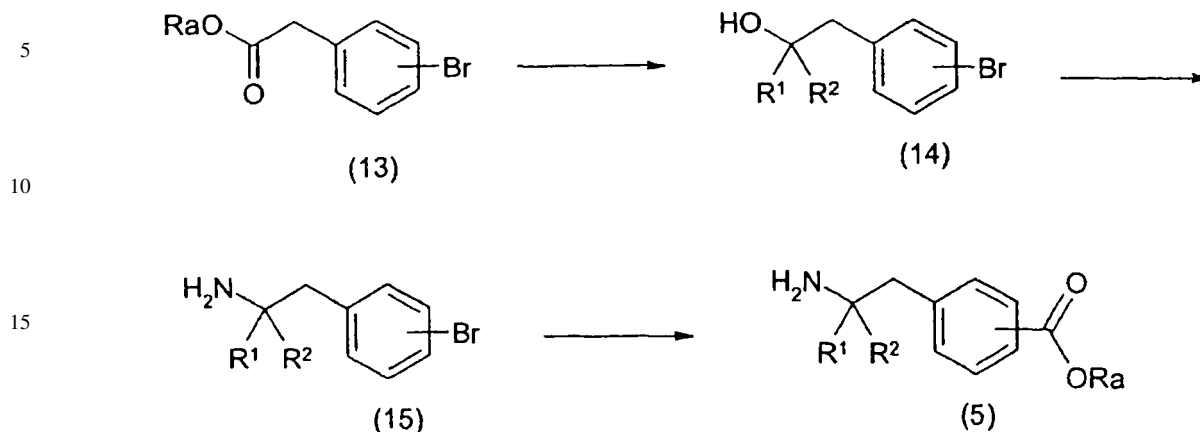
De forma alternativa, la amina de la fórmula (5), en la que R¹ = R² = alquilo C₁-C₄ y n = 0, puede prepararse de acuerdo con el esquema siguiente

60

65

ES 2 289 691 T3

Esquema 2



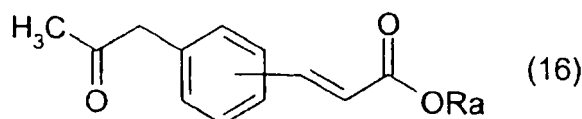
en el que R^1 , R^2 y Ra son tal como se define anteriormente.

En un procedimiento típico, el éster de la fórmula (13) se hace reaccionar con un alquilo "activado" (alquilo organometálico tal como R^2MgBr , R^2MgCl o R^2Li) proporcionando el alcohol terciario correspondiente de la fórmula (14) usando el método que se describe anteriormente.

Dicho alcohol terciario de la fórmula (14) se trata después con un nitrilo de alquilo (por ejemplo acetonitrilo, cloroacetnitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) proporcionando un intermedio protegido que a su vez se escinde usando metodología estándar para escindir grupos protectores de nitrógeno tales como las que se mencionan en los libros de texto proporcionando la bromoamina (15).

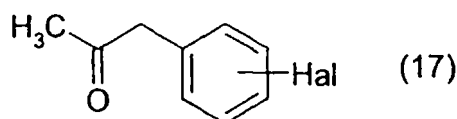
La bromoamina resultante (15) se trata con un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)) en atmósfera de monóxido de carbono usando RaOH como disolvente (por ejemplo MeOH, EtOH) a temperatura ($100^\circ C$) y presión ($7,03 \text{ kg/cm}^2$) elevadas proporcionando el éster de la fórmula (5).

La cetona de la fórmula (8) en la que $n = 2$ puede prepararse mediante reducción de un alqueno de la fórmula (16):



En un procedimiento típico, una solución de la olefina de la fórmula (16) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo) se trata con un catalizador de paladio (por ejemplo paladio al 10% sobre carbono) y se agita en atmósfera de nitrógeno, opcionalmente a presión elevada (por ejemplo $4,22 \text{ kg/cm}^2$), a una temperatura entre temperatura ambiente y $60^\circ C$ durante 8-24 horas.

El alqueno de la fórmula (16) puede prepararse mediante acoplamiento mediado por paladio de una olefina activada con un haluro de arilo de la fórmula (17):



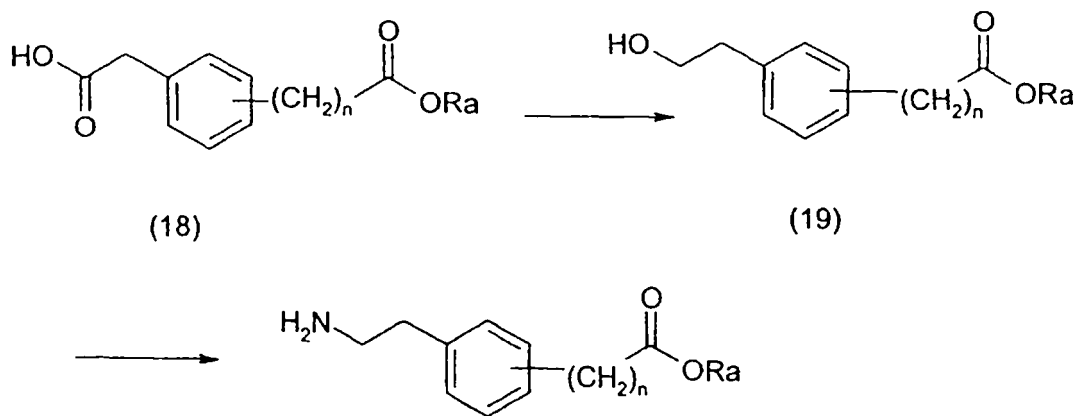
En un procedimiento típico, el haluro de arilo (17) se acopla con un éster de vinilo (por ejemplo acrilato de metilo) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfino)paladio(0) de la fórmula $Pd(PPh_3)_4$, acetato de paladio/tri-*orto*-tolilfosfina de la fórmula $Pd(OAc)_2P(o-tol)_3$ o cloruro de (difenilfosfino)ferrocenilpaladio de la fórmula $dppfPdCl_2$) en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, tolueno), opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura entre $40^\circ C$ y $110^\circ C$ de 8 a 24 horas.

ES 2 289 691 T3

La cetona de la fórmula (17) es un producto comercial.

La amina de la fórmula (5), en la que R¹ y R² son ambos H, puede prepararse de acuerdo con el esquema siguiente:

Esquema 3

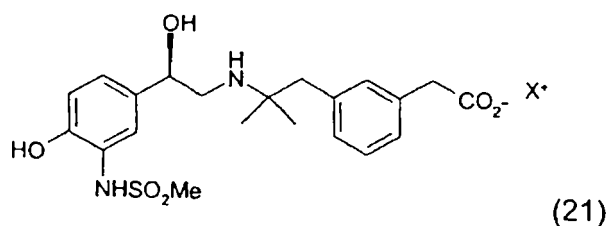


en el que R¹, R² y Ra son tal como se define anteriormente.

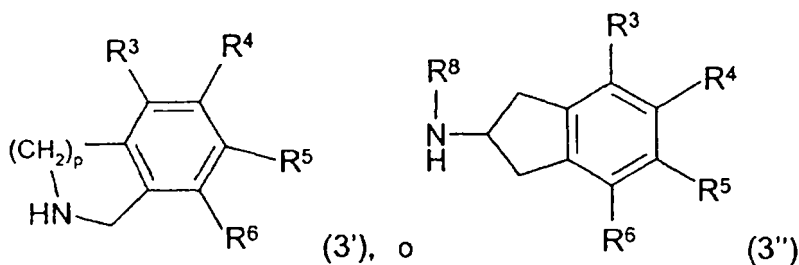
En un procedimiento típico, el ácido de la fórmula (18) se reduce preferencialmente hacia el alcohol correspondiente (19) en presencia del éster. Esto puede realizarse mediante formación del acilimidazol o anhídrido mixto y reducción subsiguiente con borohidruro sódico u otro agente reductor adecuado.

Dicho alcohol primario de la fórmula (19) se convierte después en un grupo saliente tal como mesilato, tosilato, bromuro o yoduro y se desplaza con un nucleófilo amínico apropiado. El nucleófilo preferido es el ión azida que puede reducirse después hacia la amina primaria mediante hidrogenación o trifenilfosfina. Nucleófilos alternativos podrían incluir amoniaco o alquilaminas tales como bencilamina o allilamina y escisión subsiguiente del grupo alquilo proporcionando la amina.

En un procedimiento típico, los compuestos de la fórmula (I) en los que R¹ y R² son ambos metilo y n es 1, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (21)

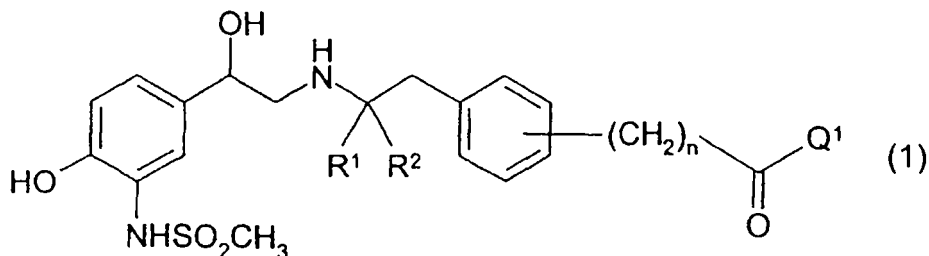


en el que X es H, Li, K o Na y una base de amina orgánica u otra sal metálica, con una amina adecuada de la fórmula NHR⁸-Q²-A (3)



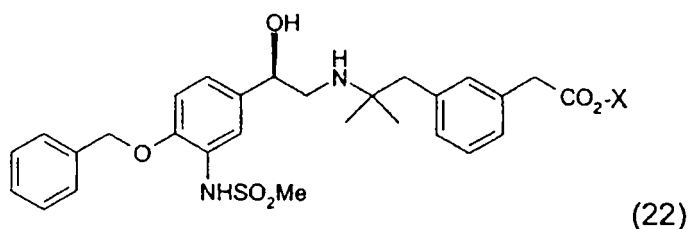
ES 2 289 691 T3

en presencia de un agente de acoplamiento convencional tal como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o dicitlohexilcarbodiimida en un disolvente adecuado tal como piridina, dimetilformamida y dimetilacetamida, opcionalmente en presencia de una base orgánica (tal como base de Hünig) y un aditivo (tal como 1-hidroxibenzotriazol) para obtener un compuesto de la fórmula (1):



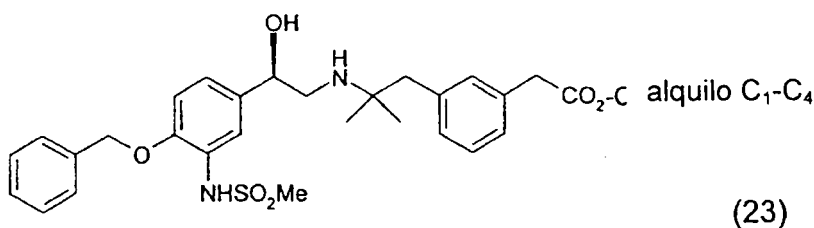
en el que R¹ y R² son metilo y n es 1.

Dicho compuesto de la fórmula (21) puede obtenerse hidrogenando un compuesto de la fórmula (22)



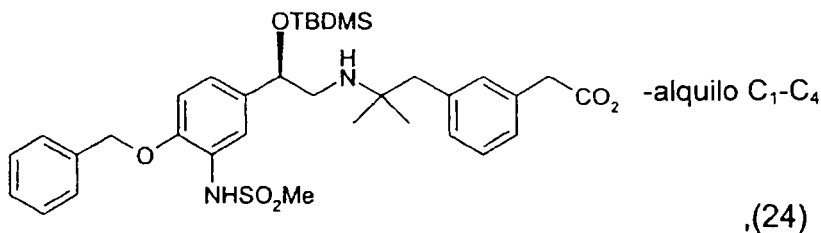
en el que X es H, Na, Li o K y potencialmente una amina orgánica u otras sales metálicas en presencia de un disolvente apropiado tal como metanol, IPA, THF y agua y en presencia de un catalizador adecuado tal como hidróxido de paladio sobre carbono o paladio sobre carbono.

Dicho compuesto de la fórmula (22) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (23)



con M-OH en el que M se selecciona de Li, Na o K, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, tetrahidrofurano o dioxano, preferiblemente propionitrilo.

Dicho compuesto de la fórmula (23) puede obtenerse desprotegiendo un compuesto de la fórmula (24)

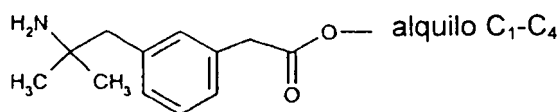


usando un agente de desprotección tal como fluoruro de tetrabutilamonio, HF o trifluorhidrato de trietilamina en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo.

ES 2 289 691 T3

Dicho compuesto de la fórmula (24) puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

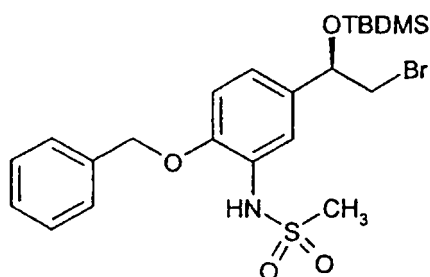
5



10

con un compuesto de la fórmula

15



25

30 en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, THF, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, propionitrilo, dioxano, DMF, DMSO y opcionalmente en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, base de Hünig o trietilamina, a una temperatura entre 50°C y 150°C durante 12 a 36 horas. Para algunas de las etapas del proceso descrito anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (1), puede ser necesario proteger funciones reactivas potenciales que no se quiere que reaccionen y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular pueden usarse métodos de protección y desprotección tales como los descritos por T.W. GREENE, (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

40

Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de materiales iniciales novedosos que se usan en los métodos anteriores son convencionales y los reactivos y condiciones de reacción apropiadas para su realización o preparación así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán notorios para los expertos en la técnica refiriéndose a los precedentes publicados en la bibliografía y a los ejemplos y preparaciones de la presente memoria.

45

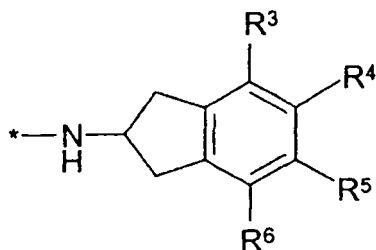
También, los compuestos de la fórmula (1) así como los intermedios para su preparación pueden purificarse de acuerdo con varios métodos notorios tales como, por ejemplo cristalización o cromatografía.

50

Preferiblemente Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, en el que Q² es CH₂ y A es ciclohexilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con bencilo o naftilo.

Preferiblemente, Q¹ es

55



60

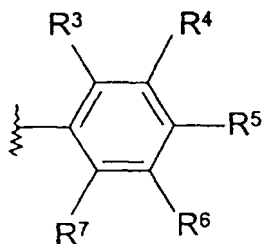
' en el que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H.

65

ES 2 289 691 T3

Preferiblemente, Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, en el que Q² es un alquileo C₁-C₄ y A es un grupo

5



10

en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo C₁-C₄, OR⁸, SR⁹, CN, halo, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ y fenilo con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H;

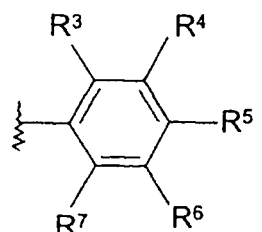
15

en el que R⁸ es alquilo C₁-C₄ y R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo C₁-C₄.

Más preferiblemente, Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, en el que Q² es un -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, preferiblemente -CH₂- y A es un grupo

20

25



30

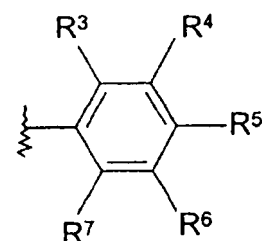
en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de H, CH₃, OCH₂-CH₃, SCH₃, halo, CF₃, OCF₃, fenilo, dimetilamino, CN, *tert*-butilo, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

35

Más preferiblemente, Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, en el que Q² es un -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, preferiblemente -CH₂- y A es un grupo

40

45



en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de H, CH₃, Cl, F, CF₃, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

50

En los grupos de compuestos anteriores, se prefieren particularmente los siguientes sustituyentes:

55

R¹ es H o alquilo C₁-C₄ y R² es alquilo C₁-C₄. Más preferiblemente, R¹ es H o CH₃ y R² es CH₃.

n es 1, 2 ó 3. Más preferiblemente n es 1.

60

R¹ es H y R² es CH₃ y n es 1.

R¹ es CH₃, R² es CH₃ y n es 1.

Se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula (1) tal como se describen en la sección de Ejemplos a continuación, es decir:

65

N-Bencil-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

ES 2 289 691 T3

- 2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-metoxibencil)acetamida,
- 5 2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(2-metoxibencil)acetamida,
- N*-(2-Etoxibencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 10 2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3-metoxibencil)acetamida,
- 2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-metilbencil)acetamida,
- 15 2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(2-metilbencil)acetamida,
- 2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3-metilbencil)acetamida,
- 20 *N*-(3,4-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 25 *N*-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- N*-(3,5-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 30 *N*-(4-Clorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- N*-(2-Clorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 35 *N*-(3-Clorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 40 *N*-(4-Fluorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- N*-(2,4-Diclorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 45 *N*-(3,4-Diclorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- N*-(4-*terc*-Butilbencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 50 *N*-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 55 *N*-(2,3-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- N*-(3,5-Diclorobencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 60 *N*-[3,5-*bis* (Trifluorometil) bencil] - 2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 65 *N*-(2,5-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-[[((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

ES 2 289 691 T3

2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(2-feniletil)acetamida,

5 2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(3-fenilpropil)acetamida,

N-(2,3-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

10 N-(2,4-Dicloro-6-metilbencil)-2-(3-{2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,

15 N-(Ciclohexilmetil)-2-(3-{2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-(2-Cloro-6-metilbencil)-2-(3-{2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,

20 N-(2-Etoxibencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

N-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

25 N-(3,4-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

30 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)-N-(3-fenilpropil)acetamida,

N-(Ciclohexilmetil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

35 N-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

N-(2-Cloro-4-fluorobencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

40 N-(3,5-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

45 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]acetamida,

N-(2,5-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

50 N-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)bencil]-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

N-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil]-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

55 N-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

N-(2,4-Dicloro-6-metilbencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

60 N-[4-Cloro-3-(trifluorometil)bencil]-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

65 N-[2-Cloro-5-(trifluorometil)bencil]-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

N-[3,5-bis(Trifluorometil)bencil]-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

ES 2 289 691 T3

- N*-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)encil]-2-(3-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,
- N*-(3,4-Diclorobencil)-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- N*-[2-Cloro-5-(trifluorometil)encil]-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- N*-[4-Cloro-3-(trifluorometil)encil]-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- N*-[3,5-bis(Trifluorometil)encil]-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- N*-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)encil]-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- N*-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)encil]-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- N*-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)encil]-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- N*-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)encil]-2-(4-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)acetamida,
- 2-(4-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2-metoxibencil)acetamida,
- N*-(2-Etoxibencil)-2-(4-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,
- N*-Bencil-2-(4-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,
- 2-(4-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida,
- N*-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-2-(3-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,
- 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2-metoxibencil)acetamida,
- N*-Bencil-2-(3-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)-acetamida,
- 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2-feniletil)acetamida,
- 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(mesitilmetil)acetamida,
- 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2,3,6-triclorobencil)acetamida,
- 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)-*N*-[3-(trifluorometil)encil]acetamida,
- N*-(2,3-Diclorobencil)-2-(3-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,
- N*-(3-Cloro-4-metilbencil)-2-(3-((2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,
- 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonil)amino)fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)-*N*-(2-(metiltio)bencil)acetamida,

ES 2 289 691 T3

2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-[4-(metiltio)encil]acetamida,

2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)acetamida,

N-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(3-{2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)-N-(1-naftilmetil)acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]acetamida,

N-(4-Cianobencil)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

N-[4-(Dimetilamino)encil]-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)-N-fenilacetamida,

N-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil}fenil)acetamida

y,

2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(mesitilmetil)acetamida.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, generalmente se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en los que $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ está en posición relativa meta.

Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (1) incluyen sus sales de adición de ácidos y de bases.

Las sales de adición de ácidos adecuados 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, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

Sales básicas 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 zinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de 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).

Sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (1) pueden prepararse por uno o más de tres métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (1) con el ácido o base deseado;

(ii) eliminando un grupo protector lábil por ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de la fórmula (1) o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo una lactona o lactamo, usando el ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de la fórmula (1) en otro mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio de iones adecuada.

ES 2 289 691 T3

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recolectarse por filtración o puede recuperarse evaporando el disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizado a casi no ionizado.

5 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como 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 disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

10 Se incluyen en el alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármacos y hospedadores en los que, en lugar de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están 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 en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una
15 revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto 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.

20 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula (1) tal como se definen anteriormente en la presente memoria, incluidos todos sus hábitos polimorfos y cristalinos, sus profármacos e isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se define a continuación y compuestos de la fórmula (1) marcados isotópicamente.

25 Tal como se indica, los denominados “profármacos” de los compuestos de la fórmula (1) están también dentro del alcance de la invención. De este modo, ciertos derivados de los compuestos de la fórmula (1) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, cuando se administran al organismo, 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 información adicional sobre el uso de profármacos en “Pro-drugs as
30 Novel Delivery Systems”, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche editores, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo producirse sustituyendo funciones apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula (1) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como “pro-
35 restos” 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 una función ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo,
40 por ejemplo un compuesto en el que el hidrógeno de la función ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (1) se reemplaza por un alquilo C₁-C₈;

(ii) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene una función alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo
45 un compuesto en el que el hidrógeno de la función alcohol del compuesto de la fórmula (1) se reemplaza por un (alcanoiloxi C₁-C₆)metilo;

(iii) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene una función amino primario o secundario (-NH₂ o -NHR en
50 el que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la función amino del compuesto de la fórmula (1) se reemplaza(n) por alcanoilo C₁-C₁₀.

En las referencias anteriores pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos.

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

También se incluyen dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de la fórmula (1), es decir, compuestos formados *in vivo* al administrar el fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención
60 incluyen

(i) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo
(-CH₃ → -CH₂OH);

(ii) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, un derivado de hidroxilo del mismo (-OR →
65 -OH);

(iii) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario del mismo (-NR¹R² → -NHR¹ o -NHR²);

ES 2 289 691 T3

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

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

(vi) cuando el compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo ($-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{COOH}$).

10 Los compuestos de la fórmula (1) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de la fórmula (1) contiene un grupo alqueno o alqueni-
15 son posibles isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles por vía de una barrera energética baja, puede producirse isomerismo tautomérico (“tautomerismo”). Éste puede tomar forma de tautomerismo protónico en los compuestos de la fórmula (1) que contienen, por ejemplo un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se desprende que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

20 Están incluidos en el alcance de la presente invención todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (1), incluidos los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o de bases en las que el ión conjugado es ópticamente activo, por ejemplo *d*-lactato o *l*-lisina o racémico, por ejemplo *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

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

Técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quir-
30 partir de un precursor ópticamente puro adecuado o por resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión quir-
35 al (HPLC).

De forma alternativa, el racemato (o precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (1) contiene un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y convertirse uno o ambos diastereoisómeros en el/los enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s) por medios notorios para una persona de experiencia en la técnica.

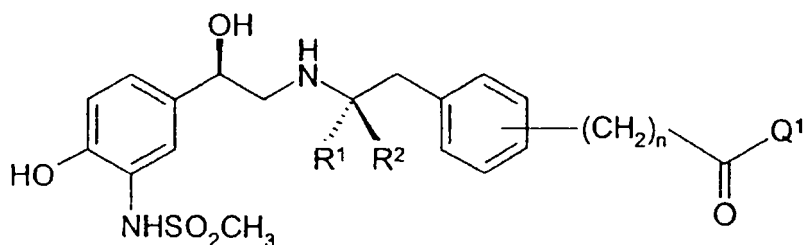
40 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, con una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente del 2% al 20% y del 0% al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluido proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales notorias para los expertos en la técnica - véase, por ejemplo “Stereochemistry of Organic Compounds” de E.L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

45 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, generalmente se prefiere el estereoisómero (R,R) de la fórmula siguiente, en la que R^1 es hidrógeno y R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente metilo y n y Q^1 son tal como se define anteriormente:

50

55



60 La presente invención incluye todos los compuestos de la fórmula (1) marcados isotópicamente en los 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.

65 Ejemplos de isótopos adecuados para incluir en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, de carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, de cloro, tales como ³⁶Cl, de flúor, tales como ¹⁸F, de yodo, tales como ¹²³I e ¹²⁵I, de nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, de oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, de fósforo, tales como ³²P y de azufre tales como ³⁵S.

ES 2 289 691 T3

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

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida aumentada *in vivo* o necesidad de 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 pueden ser útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para determinar la ocupación de los receptores sustrato.

Los compuestos de la fórmula (1) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos 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.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la fórmula (1), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, son compuestos activos farmacéuticamente valiosos, que son adecuados para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que está implicado el receptor β_2 o en los que la actividad de agonista de este receptor puede inducir beneficios, en particular las enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias pero también en el tratamiento de otras enfermedades, tales como, pero sin limitación, las del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión, enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, soriasis, enfermedades proliferativas de la piel, glaucoma y en afecciones en las que es ventajoso reducir la acidez gástrica, en particular en la ulceración gástrica y péptica.

Los compuestos de la invención pretendidos para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo en forma de tabletas sólidas, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, desecación por pulverización o desecación por evaporación. Para este fin pueden usarse desecación 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 cualesquiera combinaciones de los mismos). En general, se administrarán en forma de una formulación asociados a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente aparentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

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

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en una solución estéril no acuosa o en forma desecada para usar en conjunción con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirógena.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo por 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 preparación de soluciones parenterales puede aumentarse usando técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada. De este modo, los compuestos de la invención pueden formularse en una forma sólida, semisólida o líquida tixotrópica para la administración en forma de depot implantado que proporciona una liberación

ES 2 289 691 T3

modificada del compuesto activo. Ejemplos de formulaciones de ese tipo incluyen implantes recubiertos de fármaco y microsferas de ácido poli(*dl*-lactico-co-glicólico) (PGLA).

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

Otros medios de administración tópica incluyen administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microagujas o sin agujas (por ejemplo PowderjectTM, BiojectTM, etc.).

Las formulaciones para la administración tópica pueden formularse para proporcionar una liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sean solos, en forma de mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mezclados, por ejemplo mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) con un inhalador de polvo seco o un spray en aerosol en un envase presurizado, bomba, spray, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrodinámica para producir un vapor 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 quitosana o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, spray, 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 sorbitan, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en una formulación en forma de polvo seco o suspensión, el producto medicamentoso se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante un método de pulverización adecuado, tal como molienda en un inyector espiral, molienda en un inyector de lecho fluido procesamiento de fluidos supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a presión elevada o desecado por pulverización.

Las cápsulas (formadas, por ejemplo por gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma monohidratada, 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 la electrodinámica para producir un vapor fino puede contener desde 1 μ g a 20 mg del compuesto de la invención por pulsación y el volumen por pulsación puede variar desde 1 μ l a 100 μ l. 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.

A las formulaciones de la invención que van a usarse para la administración inhalada/intranasal pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol o levomentol, o edulcorantes tales como sacarina o sacarina sódica.

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

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la monodosis se determina mediante una válvula que administra una cantidad dosificada. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una cantidad dosificada 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, dividida en tomas durante el día.

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

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

ES 2 289 691 T3

Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida y programada.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas o una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica, con pH ajustado y estéril. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica 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. Puede incorporarse un polímero tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo goma gelano, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Las formulaciones de ese tipo pueden administrarse también por iontoforesis.

15 Las formulaciones para la administración ocular/ótica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, a impulsos, controlada, dirigida o programada.

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

25 Se observa que los complejos de fármaco y ciclodextrina, por ejemplo generalmente son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizador. Las que se usan más habitualmente para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional n° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

30 Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, dentro del alcance de la presente invención pueden combinarse convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la administración concomitante de las composiciones.

35 De este modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, 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 paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de ese tipo es el familiar envase de blísteres que se usa para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

45 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas farmacéuticas diferentes, por ejemplo parenterales, para administrar las composiciones separadas con intervalos diferentes entre las tomas, o para valorar las composiciones separadas una en función de la otra. Para mayor conformidad, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede proporcionarse con una denominada ayuda memorística.

50 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede requerir únicamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola toma o en varias tomas y pueden, a criterio del médico, estar fuera del intervalo típico que se proporciona en la presente memoria.

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

Para evitar dudas, en la presente memoria las referencias a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

60 De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones pueden usarse también de forma combinada con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se administrarán de forma concomitante a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado tal como el tratamiento de procesos mórbidos patofisiológicamente relevantes que incluyen, pero sin limitación (i) broncoconstricción, (ii) inflamación, (iii) alergia, (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como disnea, tos. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales pueden ser también un compuesto de la fórmula (1) o una sal, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de las mismas, o uno o más agonistas de β_2 conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán de una clase diferente de agentes terapéuticos.

ES 2 289 691 T3

Tal como se usa en la presente memoria, los términos “administración concomitante”, “administrado de forma concomitante” y “combinado con”, en referencia a los compuestos de la fórmula (1) y otro u otros agentes terapéuticos, se pretende que signifiquen y se refieran e incluyan los siguiente:

- 5 • administración simultánea de una combinación de ese tipo de compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una única forma farmacéutica que libera dichos componentes y sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente.
- 10 • administración sustancialmente simultánea de una combinación de ese tipo de compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando tales componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas separadas que son tomadas sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, tras la cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente.
- 15 • administración secuencial de una combinación de ese tipo de compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando tales componentes se formulan separados los unos de los otros en formas farmacéuticas distintas que son tomadas en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras la cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente; y
- 20 • administración secuencial de una combinación de ese tipo de compuesto(s) de la fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesite tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma farmacéutica única que libera dichos componentes de forma controlada, tras lo cual son administradas de forma concurrente, consecutiva y/o superpuesta al mismo tiempo o en tiempos diferentes a dicho paciente, donde cada parte puede administrarse por la misma vía o por vías diferentes.
- 25 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 farmacéuticamente aceptables del (de los) mismo(s), incluyen, pero en modo alguno se limitan a:
- 30 (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación de 5-lipooxigenasa (FLAP),
- (b) antagonistas de leucotrienos (LTRA) que incluyen antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
- 35 (c) antagonistas de los receptores de histamina que incluyen antagonistas de H1 y H3,
- (d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$ y $\alpha 2$ para uso des-
congestivo,
- 40 (e) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,
- (f) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (g) teofilina,
- 45 (h) cromoglicato sódico,
- (i) inhibidores de COX, tanto inhibidores no selectivos como selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE),
- 50 (j) glucocorticoesteroides orales e inhalados, tales como DAGR (agonistas disociados del receptor de corticoides),
- (k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,
- (l) agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),
- 55 (m) inhibidores de las moléculas de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4,
- (n) antagonistas de los receptores de quinina B₁ y B₂,
- (o) agentes inmunosupresores,
- 60 (p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (q) antagonistas de los receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- 65 (r) inhibidores de elastasa,
- (s) agonistas del receptor de adenosina A2a,

ES 2 289 691 T3

(t) inhibidores de uroquinasa,

(u) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas de D2,

5 (v) moduladores de la ruta de $\text{NF}\kappa\beta$, por ejemplo inhibidores de IKK,

(w) moduladores de las rutas de señalización de las citoquinas, tales como inhibidores de p38 MAP quinasa, syk quinasa o JAK quinasa,

10 (x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos, e

(y) antibióticos.

15 De acuerdo con la presente invención, es más preferida la combinación de los compuestos de la fórmula (1) con:

- Antagonistas de H3,

20 - Antagonistas del receptor muscarínico M3,

- Inhibidores de PDE4,

- Glucocorticoesteroides,

25 - Agonistas del receptor de adenosina A2a,

- Moduladores de las rutas de señalización de citoquinas tales como p38 MAK quinasa o syk quinasa, o

- Antagonistas de leucotrienos (LTRA) que incluyen antagonistas de LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 .

30 De acuerdo con la presente invención, es más preferida la combinación de los compuestos de la fórmula (1) con:

35 - glucocorticoesteroides, en particular glucocorticoesteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, que incluyen prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida y mometasona fuorato, o

- antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos en particular sales de ipratropio, en concreto bromuro, sales de tiotropio, en concreto bromuro, sales de oxitropio, en concreto bromuro, perenzepina y telenzepina.

40 Debe apreciarse que todas las referencias en la presente memoria a tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción, a continuación, se refiere a las aplicaciones terapéuticas para las que pueden emplearse los compuestos de la fórmula (1).

45 Los compuestos de la fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar con el receptor β_2 y por lo tanto tienen una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, tal como se describe adicionalmente más adelante, debido al papel esencial que desempeña el receptor β_2 en la fisiología de todos los mamíferos.

50 Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (1), o sus sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicado el receptor β_2 . Más específicamente, la presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula (1), o sus sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que se seleccionan del grupo que consiste en:

55 • asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en 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 por causas desconocidas o no aparentes, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma profesional, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, por protozoos o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancias en el niño y bronquiolitis,

• broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias menores y enfisema,

65 • enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada a EPOC, EPOC que se caracteriza por obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome disneico en el adulto (ARDS), exacerbación

ES 2 289 691 T3

de la hiperactividad de las vías respiratorias consiguiente a tratamiento con otros fármacos y enfermedad de las vías respiratorias asociada a la hipertensión pulmonar,

5 • bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis alérgica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

10 • lesión pulmonar aguda,

• bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia saculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

15 Todavía un aspecto adicional de la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de la fórmula (1), o sus sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un fármaco que tiene actividad de agonista de β_2 . En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula (1), o sus sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , en particular las enfermedades y/o afecciones que se enumeran anteriormente.

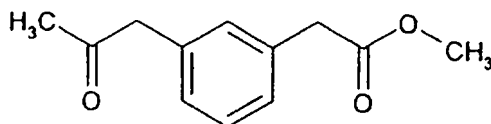
20 Como consecuencia, la presente invención proporciona un método particularmente interesante para tratar un mamífero, incluido un ser humano, con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (1), o una sal, forma derivada o composición del mismo farmacéuticamente aceptable. De forma más precisa, la presente invención proporciona un método particularmente interesante para tratar enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 en un 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.

30 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (1):

Preparación 1

[3-(2-Oxopropil)fenil]acetato de metilo

35



40

45 Metóxido de tributilestano (28,3 ml, 98 mmol), (3-bromofenil)acetato metílico (documento WO 95/27692, página 16, por ejemplo 5a) (15,0 g, 65,0 mmol), acetato de isopropenilo (10,8 ml, 98,0 mmol), acetato de paladio(II) (750 mg, 3,30 mmol) y tri-orto-tolilfosfina (2,0 g, 6,5 mmol) se agitaron juntos en tolueno (75 ml) a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar la reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y solución acuosa de fluoruro potásico 4 M (90 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró con Arbocel® y la fase orgánica se separó y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter dietílico:pentano (0:100 a 25:75, cambiando después a diclorometano), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, 12,6 g.

50

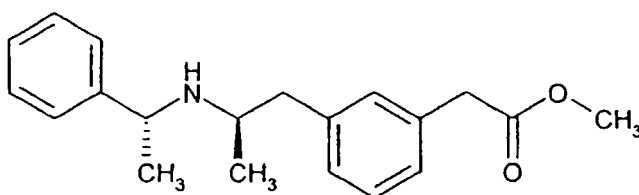
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2,15 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,69 (s, 5H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,30 (t, 1H) ppm.

55 EM (electrospray): m/z 229 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Preparación 2

Hidrocloruro de [3-((2R)-2-[(1R)-1-feniletil]amino)propil]fenil]acetato de metilo

60



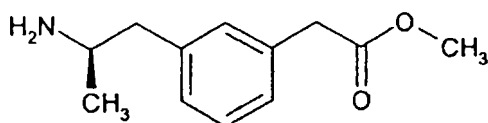
65

ES 2 289 691 T3

Una solución de la cetona de la preparación 1 (8,5g, 41,2 mmol), (*R*)- α -metilbencilamina (4,8 ml, 37,2 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (11,6 g, 56 mmol) y ácido acético (2,2 ml, 38 mmol) en diclorometano (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y se dejó agitar hasta que terminó la efervescencia. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,880 (99:1:0,1 cambiando a 95:5:0,5) proporcionó una mezcla 4:1 de diastereoisómeros (*R,R* el principal) en forma de un aceite amarillo pálido (8,71 g). El tratamiento con una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en metanol (40 ml, 40 mmol), seguido de tres cristalizaciones de una mezcla de diisopropiléter:metanol proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro, 5,68 g.

Preparación 3

*3-[(2*R*)-2-Aminopropil]fenil]acetato de metilo*



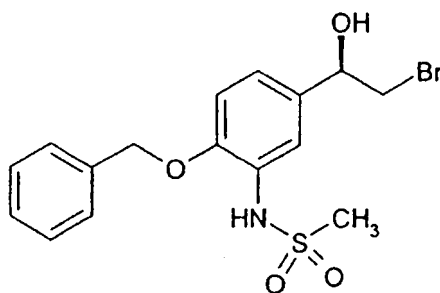
Una solución de la amina de la preparación 2 (7,69 g, 22 mmol) y formiato amónico (6,94 g, 110 mmol) en metanol (50 ml) se calentó a 75°C en presencia de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (2,00 g). Después de 90 minutos la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Arbocel® y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se fraccionó entre diclorometano (100 ml) y amoníaco 0,880 (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 4,78 g.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,06 (d, 3H), 2,57-2,67 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 7,09-7,13 (m, 3H), 7,23-7,27 (t, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 208 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 4

N-{2-(Benciloxi)-5-[(1*R*)-2-bromo-1-hidroxietil]fenil}metanosulfonamida



Una solución de (1*R*)-1-[3-amino-4-(benciloxi)fenil]-2-bromoetanol (Org. Process Research and Development, 1998, 2, 96) (30,8 g, 95,6 mmol) en diclorometano (300 ml) se trató con piridina (9,3 ml, 115 mmol). La solución resultante se enfrió a 5°C y se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (7,8 ml, 100,7 mmol) en diclorometano (10 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos más y después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante un periodo de 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 2 N (110 ml) y la fase orgánica se separó, se desecó (sulfato magnésico) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando un aceite naranja. El residuo se cristalizó de tolueno caliente (100 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido rosa pálido (33,7 g).

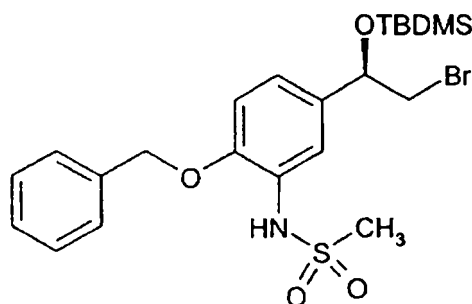
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 2,93 (s, 3H), 3,52-3,66 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,95 (s, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 398 / 400 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

ES 2 289 691 T3

Preparación 5

N-[2-(*Benciloxi*)-5-((*1R*)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil]metanosulfonamida



Una solución del bromuro de la preparación 4 (21,5 g, 53,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (125 ml) se trató con imidazol (4,16 g, 75,2 mmol) y cloruro de *terc*-butil(dimetil)sililo (9,73 g, 64,5 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 2 N (100 ml), se desecaron (sulfato magnésico) y se redujeron a vacío. El residuo se suspendió en pentano:acetato de etilo (200 ml, 1:1 en volumen) y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró con más pentano:acetato de etilo (200 ml, 1:1 en volumen) y el sólido resultante se eliminó por filtración y se desecó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (23,7 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 4,80-4,83 (m, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,52-7,54 (m, 1H) ppm.

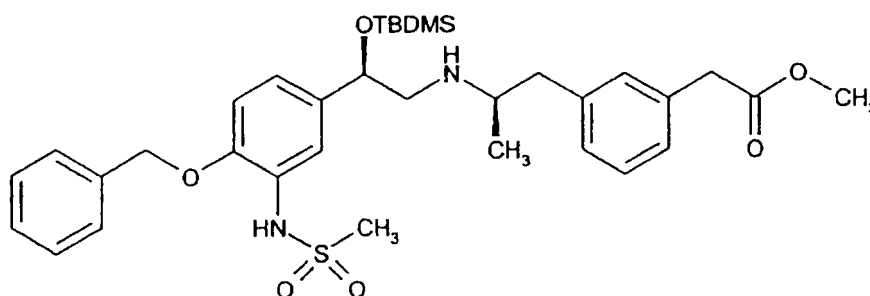
Proceso alternativo para la preparación de la preparación 5

Una solución del bromuro de la preparación 4 (10 g, 24,98 mmol) se disolvió en DCM (20 ml, 2 ml/g) y después se añadió imidazol (4,58 g, 37,47 mmol, 1,5 equiv.) seguido de TBDMSiCl (5,27 g, 34,97 mmol, 1,4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar a 30°C. La mezcla se diluyó con acetato de isopropilo (80 ml, 8 ml/g) y después se inactivó con HCl 2 M (50, 5 ml/g) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml, 5 ml/g). Después se redujo el volumen de la fase orgánica a 25-30 ml a presión reducida y 45°C. La solución se enfrió después a temperatura ambiente y rápidamente se formó una suspensión y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió heptano (20 ml, 2 ml/g) durante 10 minutos y la suspensión se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 1 hora. Después se filtró la suspensión y se lavó sobre el papel de filtro con heptano (2 X 10 ml). La torta de filtrado resultante se desecó en un horno de vacío a 50°C durante 12 horas proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11,05 g, rendimiento del 86%).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 4,80-4,83 (m, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,52-7,54 (m, 1H) ppm.

Preparación 6

(3-((*2R*)-2-(((*2R*)-2-((4-(*Benciloxi*)-3-((*metilsulfonyl*)amino)fenil)-2-((*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)etil)amino)propil)fenil)acetato de metilo



La amina de la preparación 3 (4,2 g, 20,2 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se trató con el bromuro de la preparación 5 (8,0 g, 15,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas (se dejó evaporar el disolvente).

ES 2 289 691 T3

La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (30 ml), se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:1 cambiando a 3:2) proporcionando el producto del título (5,8 g).

5 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,05 (d, 3H), 2,54-2,66 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,85-2,93 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 7,69-4,72 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,97-7,07 (m, 5H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,48 (d, 2H) ppm.

EM (electrospray): m/z 641 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

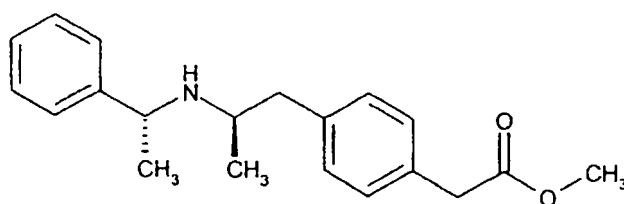
10

Preparación 7

Hidrocloruro de [4-((2R)-2-[(1R)-1-feniletil]amino)propil]fenil]acetato de metilo

15

20



25

El compuesto del título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 2 usando 4-(oxopropil)fenilacetato de metilo (documento WO 97/24331, página 68, ejemplo 24D).

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,18 (d, 3H), 1,70 (d, 3H), 2,62 (dd, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,61 (q, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,53 (m, 5H) ppm.

30

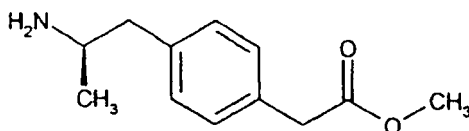
EM (electrospray): m/z 312 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 8

35

[4-[(2R)-2-Aminopropil]fenil]acetato de metilo

40



45

El compuesto del título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 3 usando la amina de la preparación 7.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,14 (d, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,39 (q, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,22 (d, 2H) ppm.

50

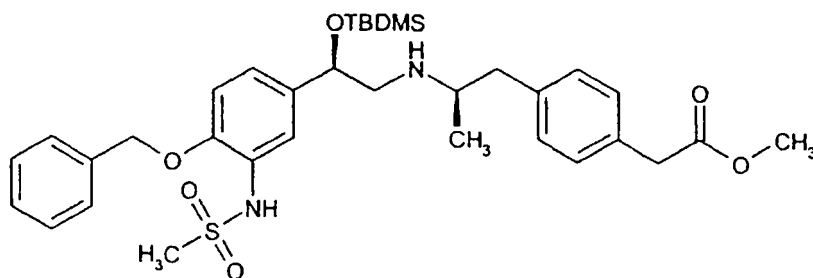
EM (electrospray): m/z 208 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 9

55

(4{[(2R)-2-[(2R)-2-[4-(Benciloxi)-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil]-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino]propil]fenil]acetato de metilo

60



65

ES 2 289 691 T3

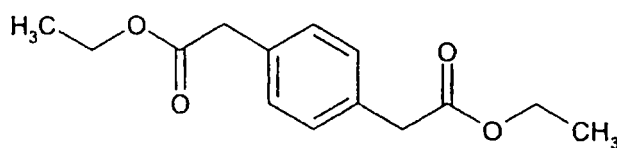
El bromuro de la preparación 5 (2,0 g, 4,11 mmol), la amina de la preparación 6 (852 mg, 4,11 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (531 mg, 4,11 mmol) se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa de cloruro sódico (4 x 50 ml), se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 95:5) proporcionando el producto del título, 520 mg.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: -0,16 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,73 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,50 (d, 1H) ppm.

EM (electrospray): *m/z* 641 [M + H]⁺.

Preparación 10

2,2'-(1,4-Fenileno)diacetato de dietilo



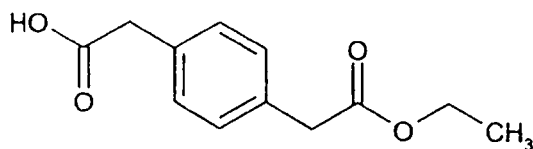
Ácido 2,2'-(1,4-fenileno)diacético (10,0 g, 51 mmol) se disolvió en etanol (100 ml) y la solución se trató gota a gota con cloruro de acetilo catalítico (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas antes de dejar que se enfriara y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con solución de bicarbonato sódico (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). Después la fase orgánica se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío. El residuo se trituró con pentano proporcionando el producto del título, 11,8 g.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,26 (t, 6H), 3,57 (s, 4H), 4,12 (q, 4H), 7,21 (m, 4H).

EM (electrospray): *m/z* 273 [M + H]⁺.

Preparación 11

Ácido [4-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil]acético



Una solución del diéster de la preparación 9 (11,8 g, 47,0 mmol) y ácido 2,2'-(1,4-fenileno)diacético (15,73 g, 81,0 mmol) en etanol (6,14 ml) y dioxano (75 ml) se trató gota a gota con ácido clorhídrico 12 M (1,57 ml, 18,8 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas antes de dejar enfriar y se concentró a volumen reducido. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (125 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua y se basificó con bicarbonato sódico a pH neutro. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato sódico (5 x 30 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajeron con éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con pentano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro 10,8 g.

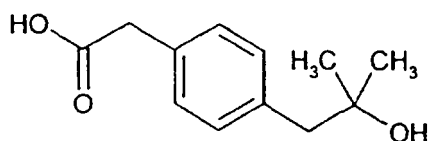
RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,23 (t, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 7,22 (m, 4H) ppm.

EM (electrospray): *m/z* 245 [M + Na]⁺.

ES 2 289 691 T3

Preparación 12

Ácido [4-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]acético



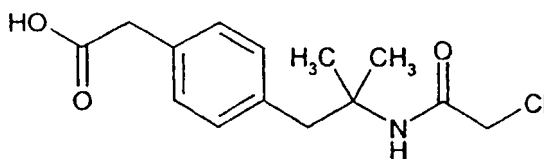
El ácido carboxílico de la preparación 11 (18,26 g, 82,0 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (450 ml) y la solución se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (82 ml, 246 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó lentamente con agua (80 ml) seguido de ácido clorhídrico 2 M (120 ml, 240 mmol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (3 x 50 ml). La fase de acetato de etilo se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:ácido acético (99,6:0:0,4 cambiando a 94,6:5:0,4) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,15 (s, 6H), 2,70 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,18 (s, 4H)

EM (electrospray): m/z 207 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Preparación 13

Ácido (4-[2-[(cloroacetil)amino]-2-metilpropil]fenil)acético



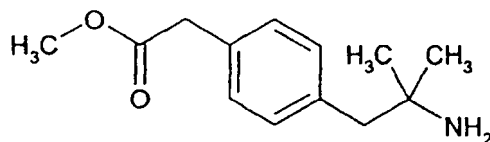
El producto del título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 19 usando el alcohol de la preparación 12.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,30 (s, 6H), 3,02 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 282 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Preparación 14

Éster metílico del ácido [4-(2-amino-2-metilpropil)fenil]acético



La amida de la preparación 13 (500 mg, 1,77 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y la solución se trató con tiourea (160 mg, 2,10 mmol) y se agitó a 95°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en metanol (40 ml), se trató con ácido clorhídrico metanólico (10 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter (3 x 20 ml). La fase acuosa se basificó a pH 11 con solución de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos de acetato de etilo, se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío. Después el aceite resultante se evaporó de éter (x5) proporcionando el producto del título, 280 mg.

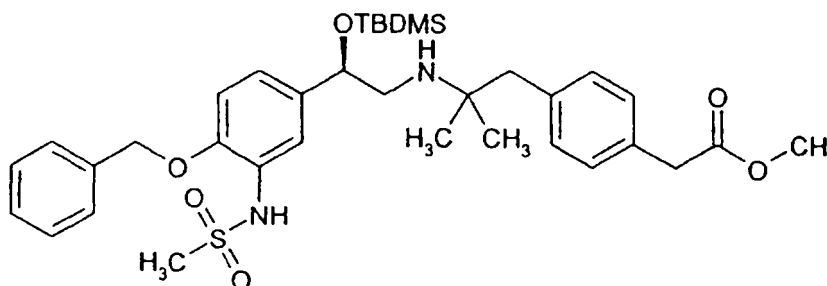
ES 2 289 691 T3

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,10 (s, 6H), 2,60 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,20 (d, 2H) ppm.

EM (electrospray): m/z 222 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 15

(4-{2-[(2R)-2-{4-(Benciloxi)-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-2-[[terc-butil(dimetil)silil]-oxi]etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetato de metilo



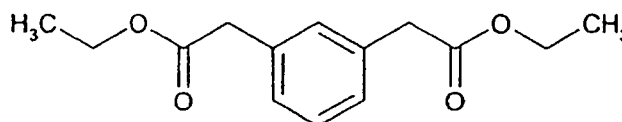
El bromuro de la preparación 5 (2,00 g, 3,90 mmol) y la amina de la preparación 12 se calentaron juntos en forma fundida a 95°C en atmósfera de nitrógeno durante 44 horas y después se dejaron enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se suspendió en diclorometano:amoníaco 0,880 99,8:0,2 y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,880 99,8:0:0,2 a 97,8:2:0,2 a 80:20:5. El producto bruto se evaporó de éter (x3) proporcionando el producto del título, 1,76 g.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,09 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,00 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,55-2,70 (m, 3H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 1H), 6,90-7,15 (m, 6H), 7,35-7,45 (m, 5H), 7,55 (d, 1H) ppm.

EM (IQPA): m/z 655 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 16

2,2'-(1,3-Fenileno)diacetato de dietilo



Ácido 2,2'-(1,3-fenileno)diacético (10,0 g, 51 mmol) se disolvió en etanol (100 ml) y la solución se trató gota a gota con cloruro de acetilo catalítico (2,5 ml).

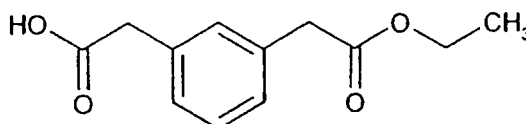
La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas antes de dejar enfriar y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con solución de bicarbonato sódico (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). Después la fase orgánica se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío. El residuo se trituroó con pentano proporcionando el producto del título, 11,8 g.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,31 (t, 6H), 3,65 (s, 4H), 4,20 (q, 4H), 7,24-7,36 (m, 4H) ppm.

EM (electrospray): m/z 251 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 17

Ácido [3-(2-etoxi-2-oxoetil)fenil]acético



ES 2 289 691 T3

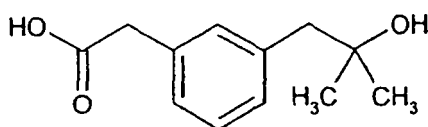
Una solución del diéster de la preparación 16 (44,3 g, 177 mmol) y ácido 2,2'-(1,3-fenileno)diacético (59,2, 308 mmol) en etanol (24 ml) y dioxano (290 ml) se trató gota a gota con ácido clorhídrico 12 M (4,9 ml, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas antes de dejar enfriar y se concentró a volumen reducido. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (125 ml) y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se disolvió en agua y se basificó con bicarbonato sódico a pH neutro. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se separó y se lavó con solución de bicarbonato sódico (5 x 30 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH 3 con ácido clorhídrico 6 M y se extrajeron con éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con pentano proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro 10,8 g.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,25 (t, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 7,18-7,32 (m, 4H) ppm.

EM (electrospray): m/z 245 $[\text{MNa}]^+$.

Preparación 18

Ácido [3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil]acético



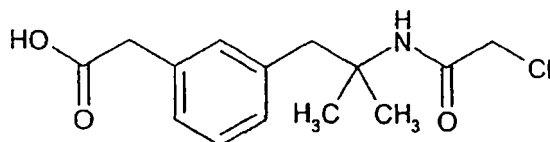
Cloruro de metilmagnesio (51 ml de una solución 3 M en tetrahidrofurano, 153 mmol) se añadió gota a gota a una solución en agitación de la preparación 17 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) en tetrahidrofurano (300 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, formándose un precipitado blanco espeso y después se añadieron agua (50 ml) y ácido clorhídrico 2 N (80 ml) con precaución. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se desecaron (sulfato sódico) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite dorado (11,2 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m).

EM (ESI): m/z 209 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 19

Ácido (3-[2-[(cloroacetil)amino]-2-metilpropil]fenil)acético



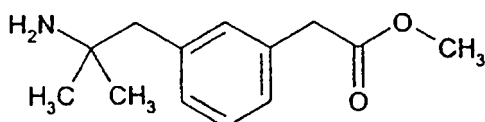
2-Cloroacetronitrilo (8,8 ml, 140 mmol) se añadió a una solución del alcohol de la preparación 18 (16,0 g, 70 mmol), en ácido acético (33 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C , se trató con ácido sulfúrico concentrado (33 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se basificó con carbonato sódico sólido. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro, 19,0 g.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,36 (s, 6H), 3,02 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 7,06-7,31 (m, 4H) ppm.

EM (electrospray): m/z 282 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Preparación 20

Éster metílico del ácido [3-(2-amino-2-metilpropil)fenil]acético



ES 2 289 691 T3

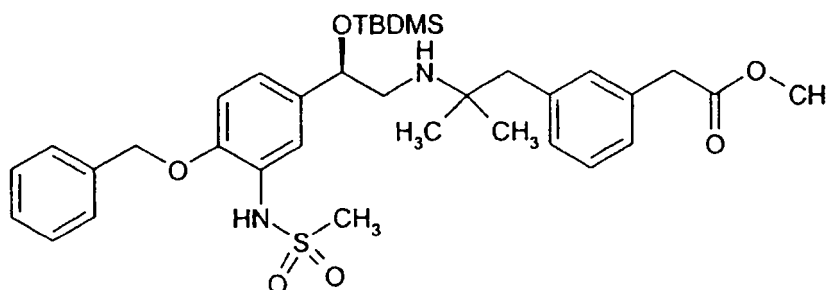
Una solución de la amida de la preparación 19 (5,1 g, 18 mmol), tiourea (1,6 g, 21 mmol) y ácido acético (18 ml) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a vacío, el residuo se disolvió en etanol (150 ml), se saturó con gas cloruro de hidrógeno y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo (200 ml) y solución acuosa de carbonato sódico al 5% (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una resina de intercambio de cationes fuerte, eluyendo con metanol y después con una solución 2 M de amoníaco en metanol, para eluir el producto. El eluyente se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 2,68 g.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,14 (s, 6H), 2,68 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 222 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 21

Éster metílico del ácido (3-{2-[(2R)-2-(4-benciloxi-3-metanosulfonilaminofenil)-2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etilamino]-2-metilpropil}fenil)acético



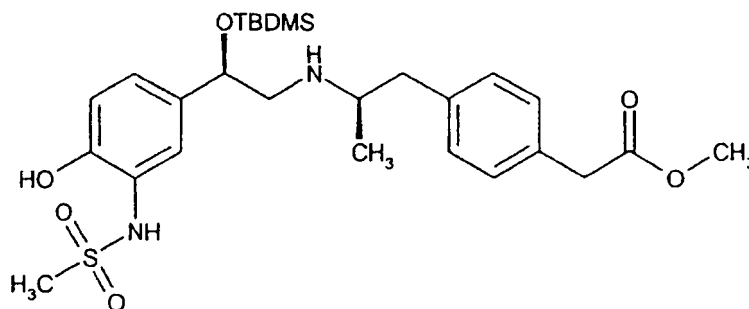
El bromuro de la preparación 5 (36,0 g, 70,8 mmol) y la amina de la preparación 20 (36,0 g, 153 mmol) se calentaron a 85°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50 en volumen) proporcionando el producto del título en forma de un aceite amarillo pálido (37,2 g).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,57-2,97 (m, 7H), 3,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,79 (bs, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,04-7,21 (m, 7H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,56 (d, 1H) ppm.

EM (IQPA): m/z 655 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 22

(4-{(2R)-2-[(2R)-2-[(terc-Butil(dimetil)silil]oxi)-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino]propil}fenil)acetato de metilo



El producto protegido con bencilo de la preparación 9 (520 mg, 0,813 mmol) se añadió a una solución de Pd al 10%/C (100 mg) en metanol (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a 4,22 kg/cm² de hidrógeno durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró con Arboce[®] y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el producto del título.

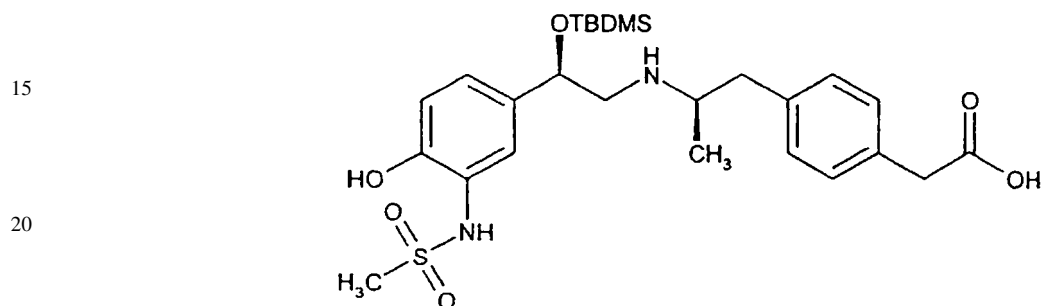
ES 2 289 691 T3

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,16 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 2,77-2,87 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,08-3,19 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,84 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,18 (m, 1H)

5 EM (electrospray) m/z 551 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 23

10 *Ácido (4-{(2R)-2-[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}propil}fenil)acético*



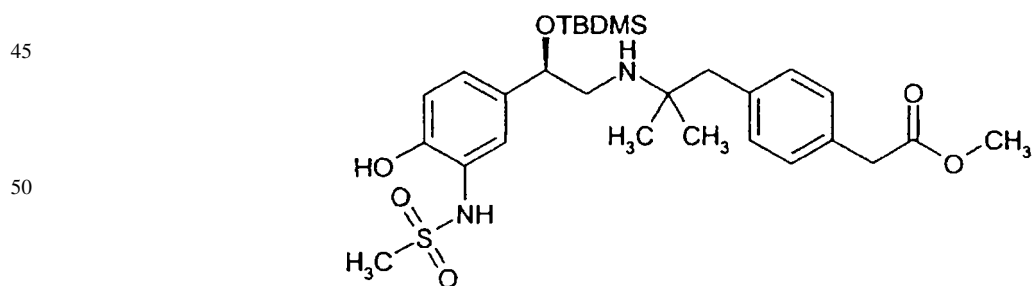
25 El éster de la preparación 22 (844 mg, 1,53 mmol) se añadió a una solución de hidróxido de litio (71 mg, 1,69 mmol) en tetrahidrofurano:agua 10:1 (11 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió hidróxido de litio adicional (142 mg, 3,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1,27 ml, 5,0 mmol) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), la fase orgánica se separó, se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío proporcionando el producto del título, 748 mg.

30
35 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : -0,19 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,13 (d, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,00 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,31 (d, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 537 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 24

40 *(4-{2-[(2R)-2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino]-2-metilpropil}fenil)acetato de metilo*



55 El alcohol protegido con bencilo de la preparación 15 (1,72 g, 2,60 mmol) se disolvió en metanol (40 ml) y la solución se trató con Pd al 10%/C (200 mg) y se sometió a 4,22 kg/cm² de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró con Arbocel® y el filtrado se concentró a volumen reducido a vacío. La solución se trató con Pd al 10%/C (250 mg) y se sometió a 4,22 kg/cm² de hidrógeno a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtró con Arbocel® y el filtrado se concentró a vacío. El aceite producido se evaporó de éter (x3) proporcionando el producto del título, 1,43 g.

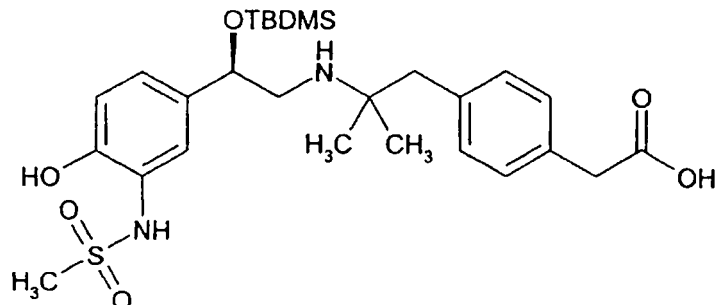
60
65 RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : -0,08 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,12 (d, 6H), 2,65-3,00 (m, 7H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,00-7,20 (m, 5H), 7,35 (d, 1H) ppm.

EM (IQPA): m/z 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Preparación 25

Ácido (4-{2-[(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acético



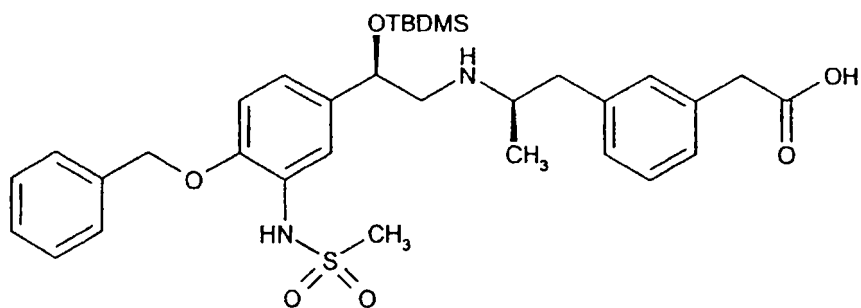
El éster de la preparación 24 (1,41 g, 2,50 mmol) se disolvió en dioxano (16 ml) y agua (2 ml) y la solución se trató gota a gota con solución de hidróxido sódico 5 M (3,49 ml, 17,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua y se enfrió antes de tratar con ácido clorhídrico 2 M (8,78 ml, 17,6 mmol). La solución se diluyó con acetato de etilo y se concentró a vacío debido a la falta de separación. El residuo se evaporó de acetato de etilo (x3) proporcionando el producto del título, 1,67 g.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : -0,08 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,90 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 2,50-2,80 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,75-7,30 (m, 10H) ppm.

EM (IQPA): m/z 551 [M + H] $^+$.

Preparación 26

Ácido (3-{(2R)-2-[(2R)-2-{4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino}propil}fenil)acético



El éster de la preparación 6 (2,90 g, 4,5 mmol) se disolvió en una solución de hidróxido de litio (216 mg, 9,0 mmol) en agua (30 ml) y tetrahidrofurano (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 6 con ácido clorhídrico 2 M y se concentró a volumen reducido a vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (x2) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío proporcionando el producto del título.

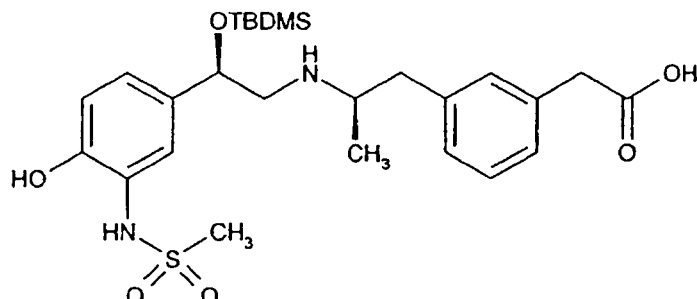
RMN de ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : -0,21 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,09 (d, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 4,91-4,94 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (bs, 3H), 6,90-6,93 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 4H), 7,35-7,42 (m, 5H), 7,49 (s, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 627 [M + H] $^+$.

ES 2 289 691 T3

Preparación 27

Ácido (3-[(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]propil]fenil)acético



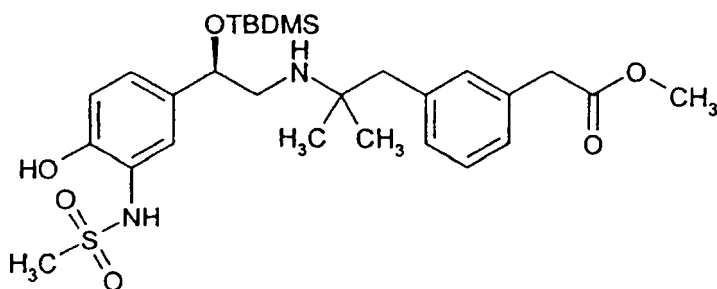
El producto protegido con bencilo de la preparación 26 (250 mg, 0,40 mmol) se añadió a una mezcla de Pd al 20%/C (30 mg) y formiato amónico (126 mg, 2,0 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró a vacío. El residuo, que contenía catalizador se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,880 95:5:0,5 a 90:10:1 a 80:20:5 proporcionando el producto del título.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : -0,07 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,14-3,49 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 5,00-5,03 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,45 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 537 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 559 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Preparación 28

(3-{2-[(2R)-2-{4-(Benciloxi)-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi]etil)amino]-2-metilpropil]fenil)acetato de metilo



Una solución del alcohol protegido con bencilo de la preparación 21 (36,8 g, 56 mmol) en etanol (550 ml) se trató con formiato amónico (16,0 g, 254 mmol) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (1,5 g). La suspensión resultante se calentó a 85°C durante 2 horas. Después de 2 horas, se añadió más hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (1,0 g) y se continuó calentando durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo (500 ml) y amoníaco acuoso 2 N (100 ml). La fase orgánica se separó, se desecó (sulfato magnésico) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5 en volumen) proporcionando el producto del título en forma de un aceite amarillo pálido (20,6 g).

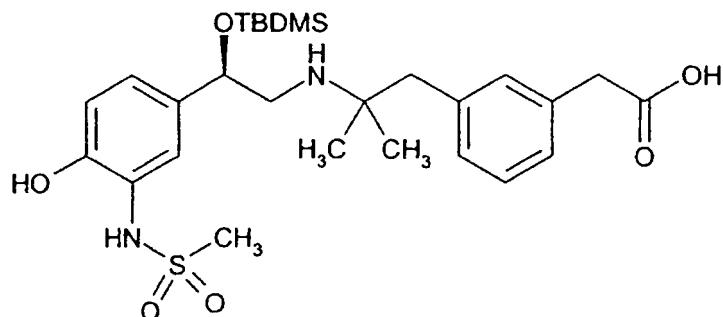
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 7H), 3,62 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30 (s, 1H) ppm.

EM (electrospray): m/z 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Preparación 29

Ácido (3-{2-[(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acético



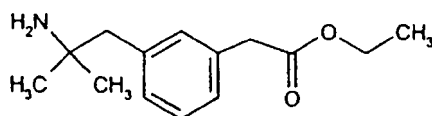
El éster de la preparación 28 (20,6, 36 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y la solución se trató gota a gota con hidróxido de litio acuoso 1 M (72 ml, 72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1 M (72 ml, 72 mmol) y se concentró a volumen reducido. La fase acuosa se decantó y el residuo se lavó con agua (2 x 50 ml). El residuo se volvió a disolver en tetrahidrofurano (50 ml) y tolueno (50 ml) y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido (20,17 g).

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): -0,14 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,91 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 2,93 (m, 5H), 3,23 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,03-7,16 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,60 (m, 1H).

EM (IQPA): m/z 551 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 20a

Éster etílico del ácido [3-(2-amino-2-metilpropil)fenil]acético

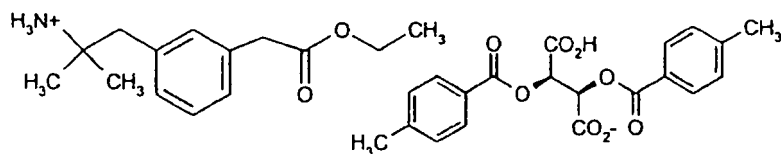


Una mezcla de la amida de la preparación 19 (151,4 g, 534 mmol), tiourea (48,7 g, 640 mmol) y ácido acético (303 ml) en etanol (1,5 l) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la suspensión se concentró a vacío. Los residuos se destilaron azeotrópicamente con tolueno (2 x 900 ml), después se trataron con etanol (1,5 l) y se agitaron durante 1 hora. El precipitado sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se refrigeró en un baño helado, se trató con ácido sulfúrico al 98% (227 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró a vacío para eliminar la mayor parte del etanol y se ajustó a pH 9 usando bicarbonato sódico acuoso. El precipitado sólido se eliminó por filtración y se lavó con agua (300 ml) después con acetato de etilo (1,0 l). Se separaron las capas del filtrado bifásico combinadas y los lavados y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (1,0 l + 500 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se desecaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (89,5 g).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 1H).

Preparación 20b

di-p-Toluil-*L*-tartrato del éster etílico del ácido [3-(2-amino-2-metilpropil)fenil]acético



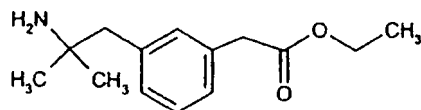
ES 2 289 691 T3

Una solución de la amina de la preparación 20a (124,9 g, 531 mmol) en acetonitrilo (1,0 l) se trató con una solución de ácido di-*p*-toluilo-L-tartárico (194,8 g, 504 mmol) en acetonitrilo (750 ml). La suspensión resultante se agitó durante 3 horas y el precipitado sólido se aisló por filtración y se lavó con acetonitrilo (2 x 250 ml) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (210 g).

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 1,13 (s, 6H), 1,17 (t, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,80 (d, 4H).

Preparación 20c

Éster etílico del ácido [3-(2-amino-2-metilpropil)fenil]acético

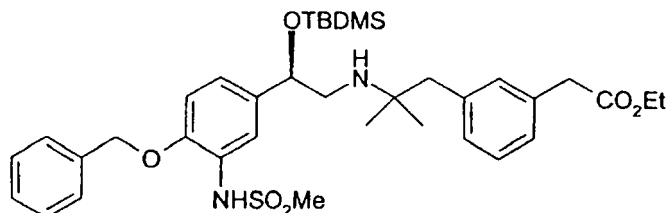


Una solución de carbonato potásico (37,90 g, 274,22 mmol) en agua (213 ml) se añadió a una suspensión de la preparación 20b (42,62 g, 68,56 mmol) en propionitrilo (213 ml) y se agitó hasta que se disolvió todo el sólido. Después se separaron las fases y la fase de propionitrilo se lavó con agua (107 ml). El volumen de la solución se redujo a aproximadamente 30 ml a presión reducida proporcionando el compuesto del título en forma de una solución de propionitrilo. Se extrajo una muestra y se concentró a sequedad obteniendo un ensayo de peso por peso y se demostró que el rendimiento era del 81%.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ : 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 1H).

Preparación 21a

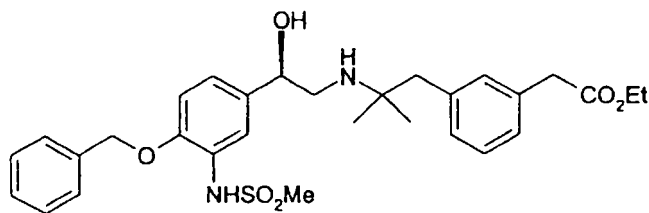
(3-{2-[[2-(2-benciloxy-5-((1R)-2-bromo-1-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil]metanosulfonamida]etil]amino}-2-metilpropil)fenil)acetato de etilo



N-[2-(benciloxy)-5-((1*R*)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil]metanosulfonamida (14,34 g, 27,88 mmol) se añadió a la solución de la preparación 20c (13,12 g, 55,75 mmol) en propionitrilo (15 ml). Después se calentó la mezcla a reflujo durante 3 días. La solución se diluyó con propionitrilo (55 ml) y se enfrió a 20-25°C. La solución se lavó con HCl (acuoso) 1 M (70 ml) y después con agua (35 ml) y la solución se llevó directamente a la etapa siguiente asumiendo un rendimiento del 100%.

Preparación 28a

(R)-2-(3-{2-[2-Hidroxi-2-(4-benciloxy-3-metanosulfonamidofenil)etilamino]-2-metilpropil}fenil)acetato de etilo



Se añadió trifluorhidrato de trietilamina (9,1 ml, 8,99 g, 55,76 mmol) a la solución de la preparación 21a (18,64 g, 27,88 mmol) en propionitrilo (72 ml). La solución se agitó a 20-25°C durante 3 horas. La solución después se inactivó con NH_3 (acuoso) 5 M (72 ml), se agitó durante 10 minutos y se separaron las fases. Después la solución de propionitrilo se lavó con agua (72 ml) y la solución se llevó directamente a la etapa siguiente asumiendo un rendimiento del 100%.

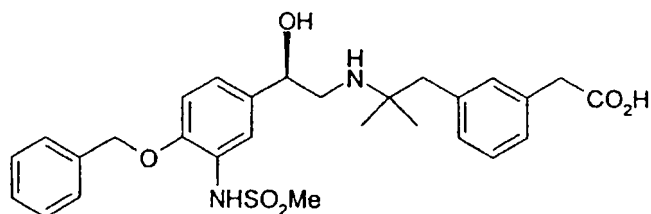
ES 2 289 691 T3

Preparación 29a

Ácido (*R*)-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-benciloxi-3-etanosulfonamidofenil)etilamino]-2-metilpropil}fenil)acético

5

10



15

Una solución de hidróxido sódico (6,69 g, 167,28 mmol) en agua (72 ml) se añadió a la solución de la preparación 28a (15,47 g, 27,88 mmol) en propionitrilo (72 ml). La mezcla de dos fases se agitó después vigorosamente durante 3 horas. Se dejaron separar las fases y la fase acuosa se lavó con propionitrilo reciente (72 ml), después se diluyó con 1,4-dioxano (72 ml). Después el pH de la solución se ajustó a pH 6-7 mediante la adición de HCl (acuoso) al 37% p/p y la suspensión resultante se agitó durante una hora. Después la suspensión se filtró y se lavó sobre el papel de filtro con agua. Después se desecó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13,55 g, 92% en 3 etapas).

20

25

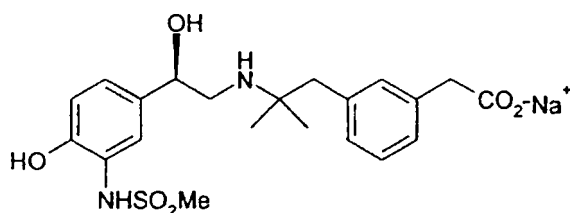
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,49 (s, 1H) ppm.

Preparación 29b

30

Sal sódica del ácido (*R*)-2-(3-{2-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metanosulfonamidofenil)etilamino]-2-metilpropil}fenil)acético

35



40

Una solución de hidróxido sódico (1,40 g, 35,05 mmol) en agua (100 ml) se añadió a una suspensión de la preparación 29a (18,46 g, 35,05 mmol) en metanol (600 ml). La mezcla se hidrogenó sobre hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono a 10,55 kg/cm² y 60°C durante 5 horas. La mezcla se filtró para eliminar los residuos de catalizador y después se redujo el volumen a 100 ml a presión reducida. La mezcla se destiló y se volvió a introducir en acetonitrilo a presión reducida y volumen constante. La suspensión resultante se filtró y se lavó sobre el papel con acetonitrilo, después se desecó proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (15,34 g, 95%).

45

50

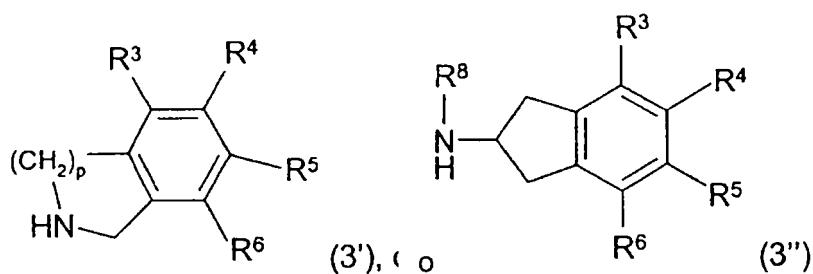
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,60-4,63 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,34 (s, 1H) ppm.

55

Dichos compuestos de la fórmula 29b pueden hacerse reaccionar después con una amina adecuada de la fórmula NHR⁸-Q²-A (3)

60

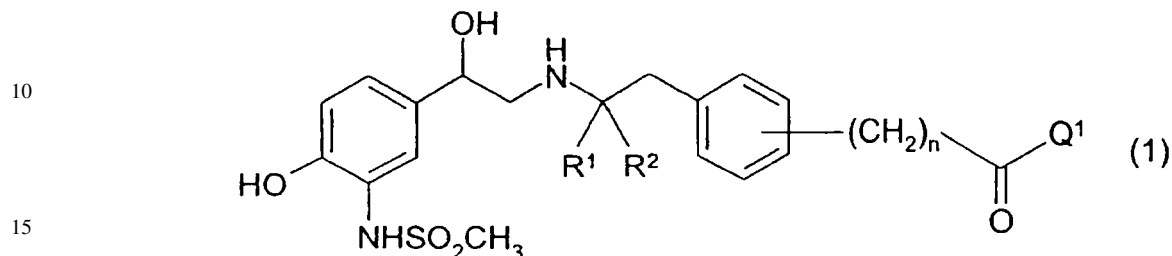
65



ES 2 289 691 T3

en presencia de un agente de acoplamiento convencional tal como hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o dicitlohexilcarbodiimida en un disolvente adecuado tal como piridina, dimetilformamida o dimetilacetamida.

5 Para obtener un compuesto de la fórmula (1):



en el que R¹ y R² son metilo y n es 1.

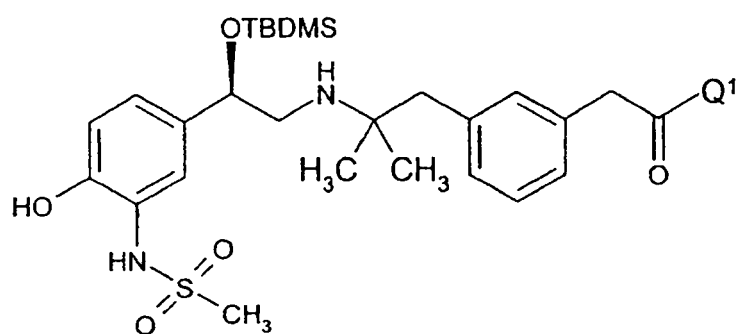
20 Preparaciones 30-106

25 El ácido carboxílico apropiado de la preparación 23, 25, 27 ó 29 (0,15 mmol) se disolvió en una solución de 1-hidroxibenzotriazol hidratado (22 mg, 0,16 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (34 mg, 0,18 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (130 μ l, 0,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). La solución se trató con la amina apropiada (0,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se fraccionó entre diclorometano (3 ml) y agua (1 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 ml), se desecó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 98:2:0 a 96:4:0,5 a 94:6:0,5 proporcionando el producto deseado.

De forma alternativa puede usarse el siguiente método para la síntesis de las preparaciones 30 a 106:

35 Una solución del ácido apropiado de la preparación 23, 25, 27 ó 29 (36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se trata con 1-hidroxibenzotriazol hidratado (5,26 g, 39 mmol), la amina apropiada (43 mmol) e hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (7,5 g, 39 mmol). La suspensión resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se fracciona entre diclorometano (400 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separa, se lava con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se deseca (sulfato magnésico) y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol: acetato de etilo: amoníaco 0,88 (95:5:0:0,5 cambiando a 0:5:95:0) en volumen proporcionando el producto deseado.

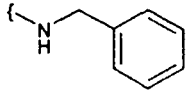
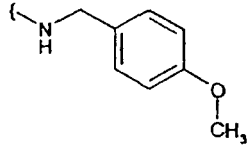
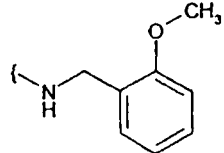
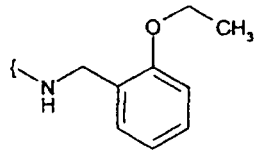
Preparaciones 30 a 65

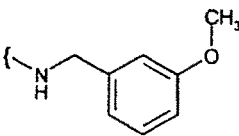
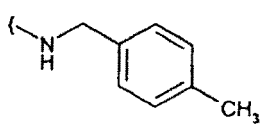
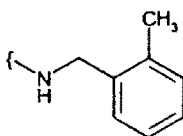
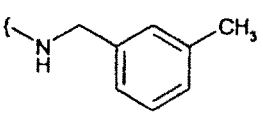


60 N°	Q ¹	Datos
-------	----------------	-------

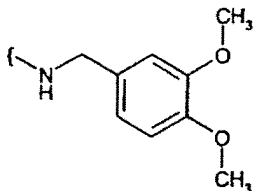
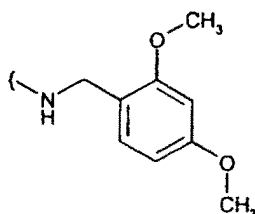
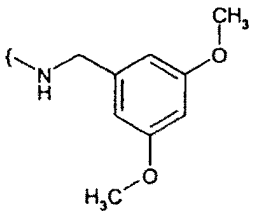
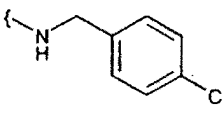
65

ES 2 289 691 T3

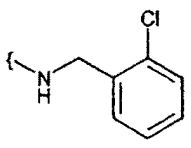
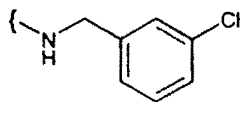
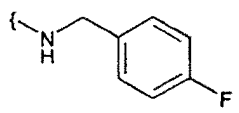
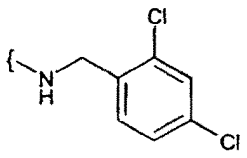
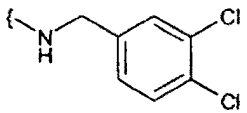
30		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,07 (m, 6H), 2,63-2,87 (m, 7H), 3,61 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,03-7,28 (m, 9H), 7,35 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 640 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
31		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,07 (m, 6H), 2,62-2,88 (m, 7H), 3,56 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,33 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,02-7,14 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 670 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
32		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,07 (m, 6H), 2,62-2,88 (m, 7H), 3,56 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,33 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 7,02-7,14 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 670 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
33		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,16 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,71-2,90 (m, 5H), 3,50 (m, 2H), 3,91 (q, 2H), 4,41 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,72-6,93 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,36 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 684 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

34		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,07 (m, 6H), 2,62-2,88 (m, 7H), 3,56 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,33 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,77 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,34 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 670 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
35		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,62-2,88 (m, 7H), 2,60 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,01-7,17 (m, 7H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (m, 1H).</p> <p>EM (IQPA) m/z 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
36		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,62-2,88 (m, 7H), 2,60 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,01-7,17 (m, 7H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
37		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,62-2,88 (m, 7H), 2,60 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,35 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

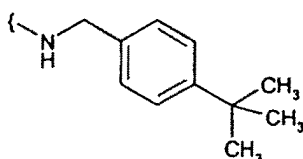
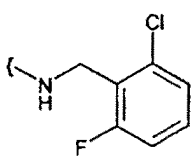
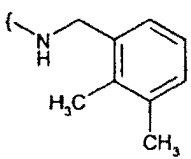
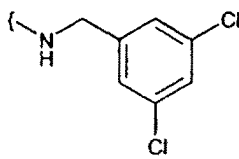
ES 2 289 691 T3

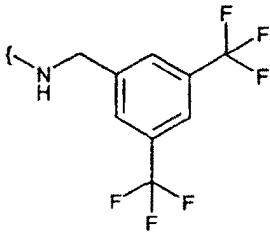
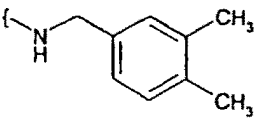
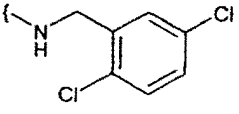
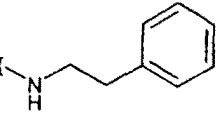
<p>5 10 15</p> <p>38</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,64-2,87 (m, 7H), 3,60 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 4,35 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,73 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,34 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 700 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>20 25 30</p> <p>39</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,64-2,87 (m, 7H), 3,60 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 4,35 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,11 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 700 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>35 40 45</p> <p>40</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,64-2,87 (m, 7H), 3,60 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 4,35 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,29 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,33 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 700 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>50 55 60</p> <p>41</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,19 (s, 3H), -0,11 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,61-2,86 (m, 7H), 3,60 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,06-7,36 (m, 9H).</p> <p>EM (IQPA) m/z 674 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

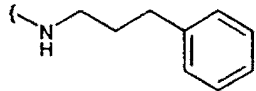
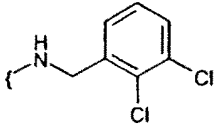
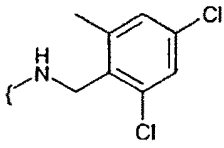
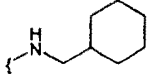
ES 2 289 691 T3

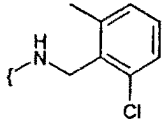
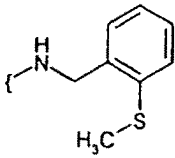
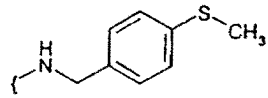
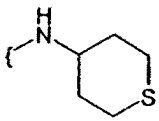
<p>5 10 15</p> <p>42</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,19 (s, 3H), -0,11 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,61-2,86 (m, 7H), 3,60 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02-7,36 (m, 9H).</p> <p>EM (IQPA) m/z 674 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>20 25</p> <p>43</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,19 (s, 3H), -0,11 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,61-2,86 (m, 7H), 3,60 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,45 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,08-7,33 (m, 9H).</p> <p>EM (IQPA) m/z 674 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>30 35 40</p> <p>44</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,20 (s, 3H), -0,11 (s, 3H), 0,74 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,61-2,86 (m, 7H), 3,60 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,93 (t, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,32(m, 1H).</p> <p>EM (IQPA) m/z 658 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>45 50</p> <p>45</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), -0,10 (s, 3H), 0,73 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,59-2,86 (m, 7H), 3,59 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,05-7,38 (m, 7H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 708 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>55 60 65</p> <p>46</p>		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), -0,10 (s, 3H), 0,73 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,59-2,86 (m, 7H), 3,59 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,00-7,41 (m, 7H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 708 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

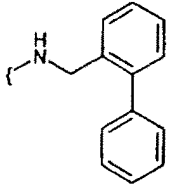
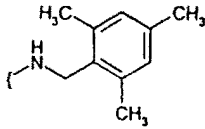
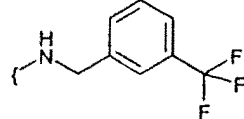
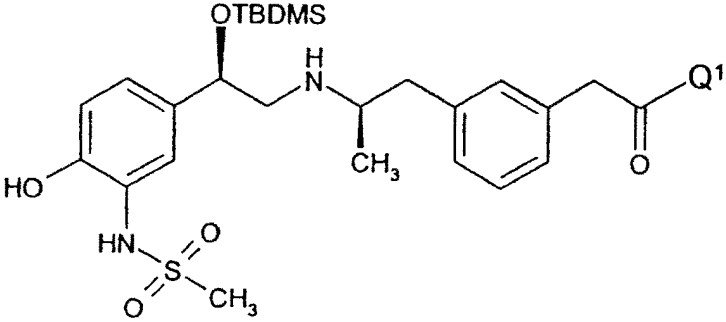
ES 2 289 691 T3

47		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,25 (s, 3H), -0,10 (s, 3H), 0,72 (s, 9H), 0,92 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,56-2,82 (m, 7H), 3,18 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,85-7,29 (m, 10H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 696 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
48		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 3H), 2,86 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,00-7,35 (m, 8H), 7,38 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 690 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
49		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,60-2,78 (m, 3H), 3,86 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,08 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,37 (s, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 668 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
50		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 3H), 2,91 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,15 (s, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,36 (m, 1H).</p>

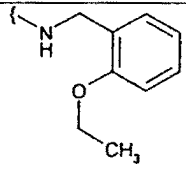
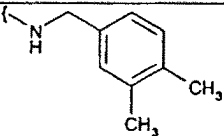
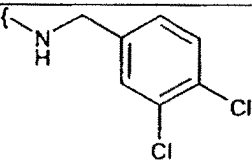
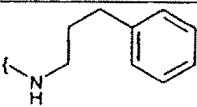
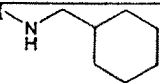
51		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,63-2,74 (m, 3H), 2,88 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,79 (m, 3H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 774 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
52		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 7H), 2,65-2,75 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,96-7,08 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,42 (s, 1H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 668 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 666 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
53		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,70-2,79 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,43 (s, 1H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 708 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
54		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 5H), 2,92-2,95 (m, 4H), 3,44 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,74-4,77 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 3H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 3H), 7,42 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

55		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,14 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,66-2,78 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 4H), 7,22-7,29 (m, 4H), 7,41 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 668 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
56		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,12 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,88-2,93 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,20-7,25 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 708/710 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
57		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,14 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 3H), 2,88-2,95 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 3H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 720/722 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
58		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,89-0,99 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,21-1,30 (m, 3H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 5H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,89-2,94 (m, 4H), 3,04-3,06 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,71-4,75 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (dd, 2H), 7,14-7,27 (m, 3H), 7,41 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 646 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

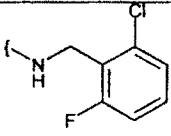
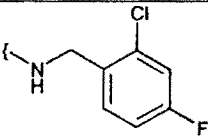
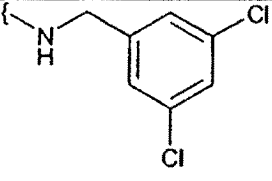
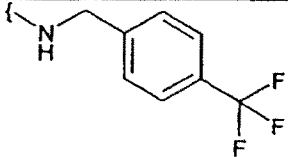
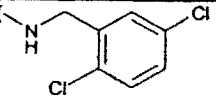
59		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,66-2,76 (m, 3H), 2,87-2,92 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H), 7,40 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 688/690 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
60		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,18 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,06 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,63-2,71 (3H, m), 2,86 (4H, s, m), 3,53 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,67-4,70 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,01-7,32 (9H, m), 7,36 (1H, d).</p> <p>EM (electrospray) m/z 684 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
61		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,18 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,05 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,62-2,72 (3H, m), 2,86 (4H, s, m), 3,51 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,67-4,70 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,01-7,04 (2H, m), 7,08 (1H, bs), 7,14-7,22 (6H, m), 7,36 (1H, d).</p> <p>EM (electrospray) m/z 684 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
62		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ: 0,00 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 1,27 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,61-1,70 (m, 3H), 2,29-2,33 (m, 3H), 2,73-3,06 (m, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,68-3,69 (d, 2H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,91-4,94 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,52 (s, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 650 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

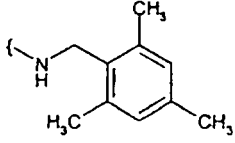
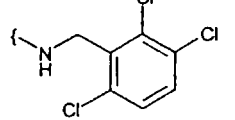
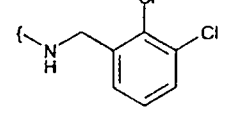
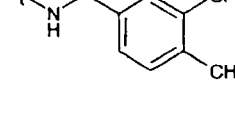
63		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,62-2,75 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,66-4,70 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,02-7,39 (m, 15H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 716 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 738 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
64		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,15 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,62-2,73 (m, 3H), 2,85-3,03 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,69-4,71 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 3H), 7,02-7,04 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,38-7,39 (m, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 682 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 704 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
65		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,68-2,93 (m, 7H), 3,59 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,72-7,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,15-7,16 (m, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,41-7,42 (d, 1H), 7,51-7,57 (m, 4H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 708 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 730 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
<p>Preparaciones 66 a 94</p> 		
N°	Q ¹	Datos

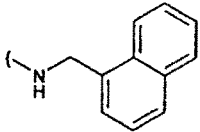
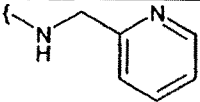
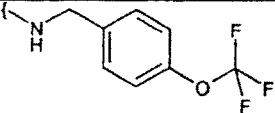
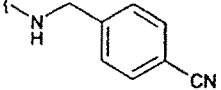
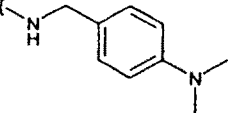
ES 2 289 691 T3

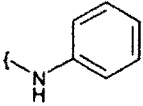
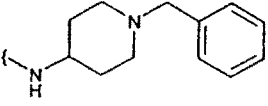
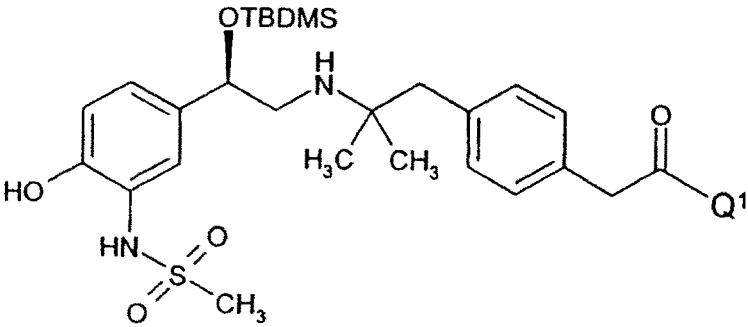
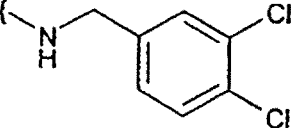
66		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,00 (t, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,52-2,88 (m, 8H), 3,51 (m, 2H), 3,94 (q, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,77-6,88 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,22 (m, 4H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 670 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
67		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,16 (s, 3H), -0,09 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,07 (m, 3H), 2,19 (m, 6H), 2,62 (m, 2H), 2,84 (m, 6H), 3,57 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,92-7,27 (m, 8H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
68		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,19 (s, 3H), -0,15 (s, 3H), 0,73 (s, 9H), 1,11 (m, 3H), 2,60-2,89 (m, 8H), 4,41 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,02-7,33 (m, 8H).</p> <p>EM (IQPA) m/z 694 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
69		<p>RMN de ^1H (CDCl_3, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), -0,06 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,10 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,62 (m, 5H), 2,87 (m, 5H), 3,29 (m, 2H), 3,54 (q, 2H), 4,68 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,97-7,26 (m, 10H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
70		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,88 (m, 2H), 1,05 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,67 (m, 5H), 2,53 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,87 (m, 5H), 2,97 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,30 (s, 1H)</p>

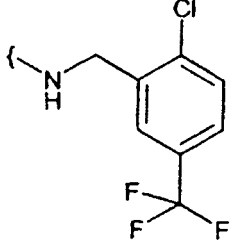
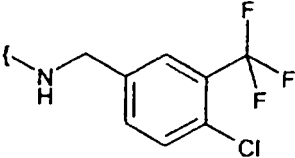
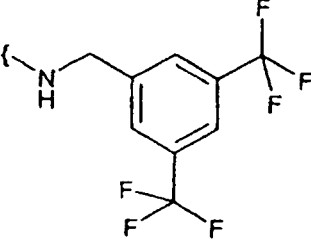
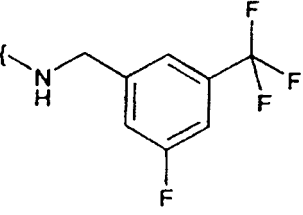
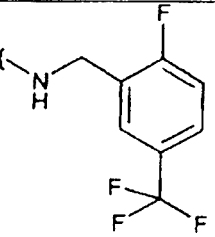
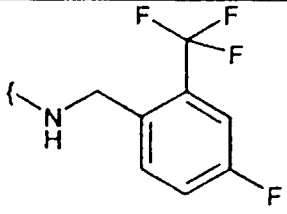
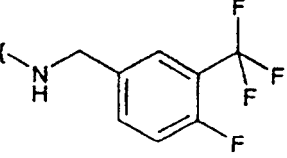
ES 2 289 691 T3

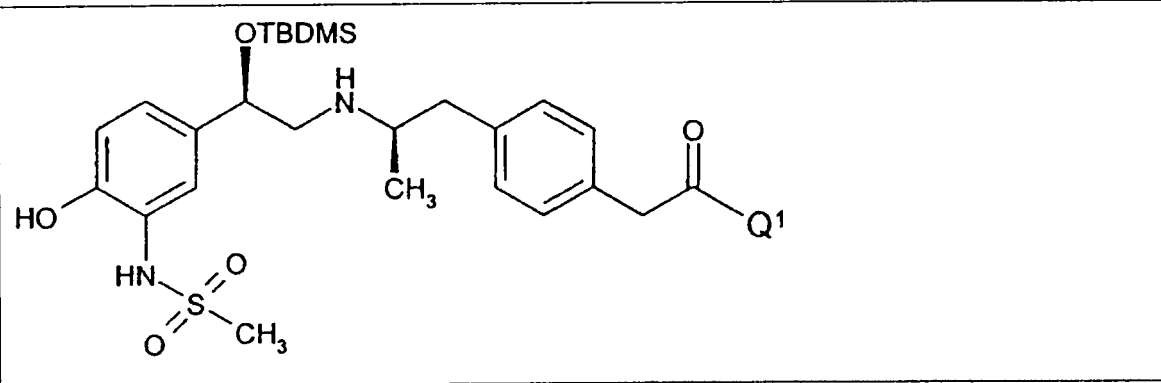
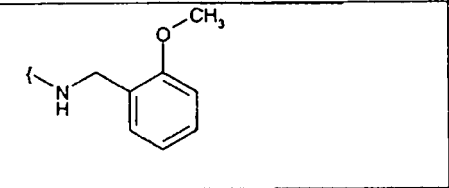
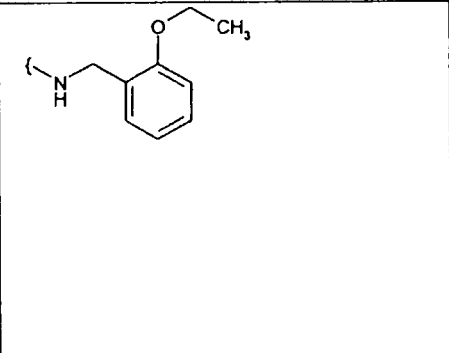
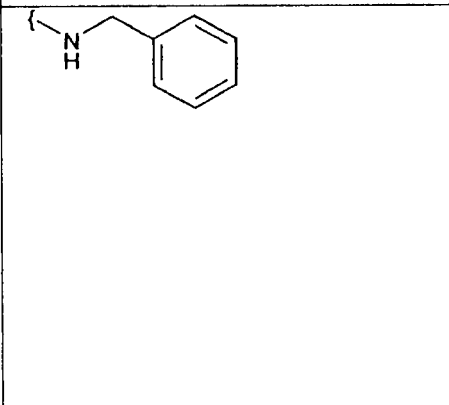
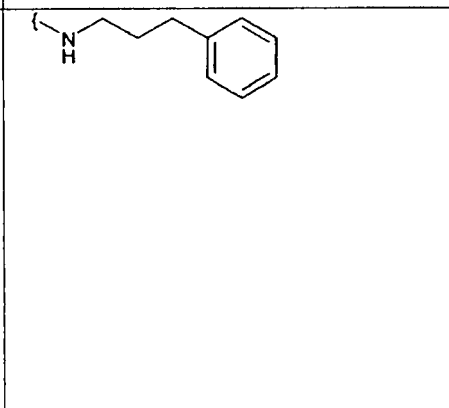
		ppm. EM (electrospray) m/z 630 [M - H] ⁻ .
5 10 15	71 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,01 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,87 (m, 5H), 3,46 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,01-7,15 (m, 4H), 7,22-7,31 (m, 3H). EM (electrospray) m/z 676 [M - H] ⁻ .
20 25 30	72 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,17 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,01 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,87 (m, 5H), 3,46 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,99 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,28 (m, 2H). EM (electrospray) m/z 676 [M - H] ⁻ .
35 40 45	73 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,16 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,00 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,87 (m, 5H), 3,44 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (m, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 694 [M + H] ⁺ .
50 55 60	74 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,03 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,85 (m, 5H), 3,44 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,59 (d, 2H). EM (electrospray) m/z 692 [M - H] ⁻ .
65	75 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,16 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,00 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,87 (m, 5H),

84		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,15 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 1,04 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 5H), 3,87 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,69-4,71 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,85-6,86 (m, 4H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,32 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 668 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 690 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
85		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,05 (d, 3H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,89-2,92 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 4,69-4,71 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 728/730 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 750/752 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
86		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 5H), 3,55 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,68-4,71 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 692 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
87		<p>RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,17 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,69-4,71 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,00-7,01 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 2H), 7,14-7,15 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 3H), 7,31 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 674 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 672 $[\text{M} -$</p>

		H] ⁺ .
5	88	
10		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,98 (d, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (m, 1H) ppm.
15		EM (electrospray) <i>m/z</i> 676 [M + H] ⁺ .
20	89	
25		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,05 (d, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,80 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 8,45 (d, 1H) ppm.
30		EM (electrospray) <i>m/z</i> 627 [M + H] ⁺ .
35	90	
40		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,04 (d, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,84 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,30 (m, 3H) ppm.
45		EM (electrospray) <i>m/z</i> 710 [M + H] ⁺ .
50	91	
55		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,04 (d, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,91 (m, 5H), 3,54 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,18(d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,61 (d, 2H) ppm.
60		EM (electrospray) <i>m/z</i> 650 [M + H] ⁺ .
65	92	
		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,04 (d, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,81 (m, 11H),

		3,48 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,28 (s, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 669 [M + H] ⁺ .
93		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,20 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,02 (d, 3H), 2,60 (m, 3H), 2,89 (m, 5H), 3,62 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,58 (d, 2H) ppm. EM (electrospray) m/z 612 [M + H] ⁺ .
94		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,04 (d, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,83 (m, 7H), 3,42 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 6H) ppm. EM (electrospray) m/z 709 [M + H] ⁺ .
Preparaciones 95 a 102 		
95		EM (electrospray) m/z 710 [M + H] ⁺ .

5 10	96 	EM (electrospray) m/z 742 $[M + H]^+$.
15	97 	EM (electrospray) m/z 742 $[M + H]^+$.
20 25	98 	EM (electrospray) m/z 776 $[M + H]^+$.
30 35	99 	EM (electrospray) m/z 726 $[M + H]^+$.
40 45	100 	EM (electrospray) m/z 726 $[M + H]^+$.
50 55	101 	EM (electrospray) m/z 726 $[M + H]^+$.
60	102 	EM (electrospray) m/z 726 $[M + H]^+$.
65	Preparaciones 103 a 106	

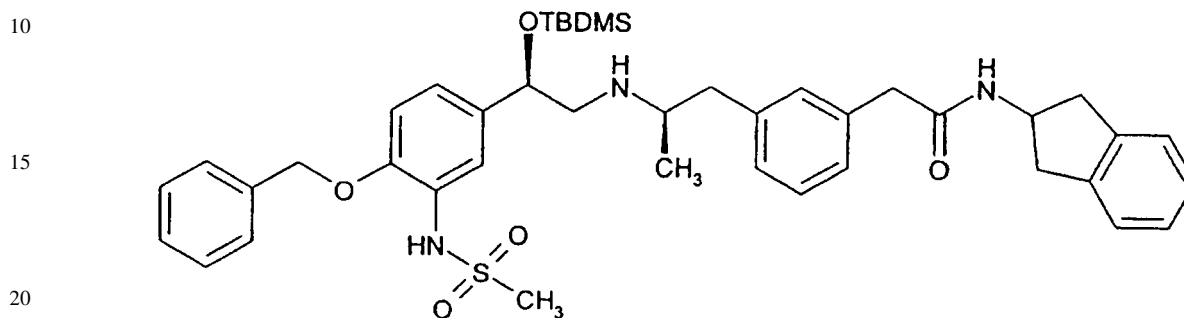
5 10 15		
20	<p>103</p> 	EM (electrospray) m/z 656 $[M + H]^+$.
25 30 35	<p>104</p> 	<p>RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,10 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,20 (m, 3H), 1,46 (t, 3H), 2,39-2,55 (m, 3H), 2,90 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,66 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,52 (dd, 2H), 6,78-6,86 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 5H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 670 $[M + H]^+$.</p>
40 45 50	<p>105</p> 	<p>RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,02 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,10 (d, 3H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 4,50-4,60 (m, 3H), 6,20 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 6H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 626 $[M + H]^+$.</p>
55 60 65	<p>106</p> 	<p>RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,015 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,15 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,30-2,70 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 4,55 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,20-7,30 (m, 6H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 654 $[M + H]^+$.</p>

ES 2 289 691 T3

Preparación 95 - 102: no se purificaron por cromatografía en columna.

Preparación 107

5 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(Benciloxi)-3-((metilsulfonyl) amino) fenil)-2-((terc-butil (dimetil) silil) oxietil) amino) propil)fenil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acetamida



25 El ácido carboxílico de la preparación 26 (200 mg, 0,32 mmol) se añadió a una solución de 1-hidroxibenzotriazol hidratado (48 mg, 0,36 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (74 mg, 0,42 mmol), *N*-etil-diisopropilamina (226 μ l, 1,26 mmol) e indan-2-ilamina (51 mg, 0,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró a vacío. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua y las fases orgánicas se separaron, se desecaron (sulfato magnésico) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol 99: 1 a 98:2 proporcionando el producto del título, 157 mg.

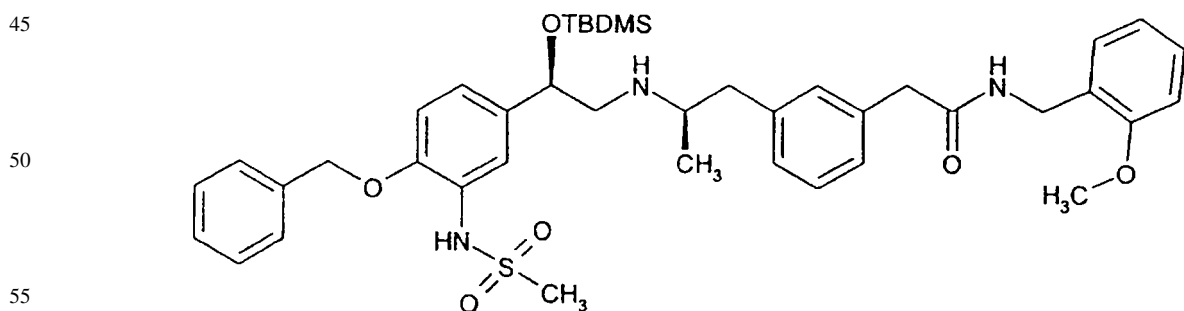
30

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,99 (m, 3H), 2,73 (m, 8H), 3,31 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 5,07 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 6,91-7,11 (m, 10H), 7,40 (m, 6H) ppm.

35 EM (IQPA) m/z 742 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 108

40 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(Benciloxi)-3-((metilsulfonyl) amino) fenil)-2-((terc-butil (dimetil) silil) oxietil) amino) propil)fenil)-N-(2-metoxibencil)acetamida



60 El compuesto del título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 107 usando el ácido carboxílico de la preparación 26 y 2-metoxibencilamina.

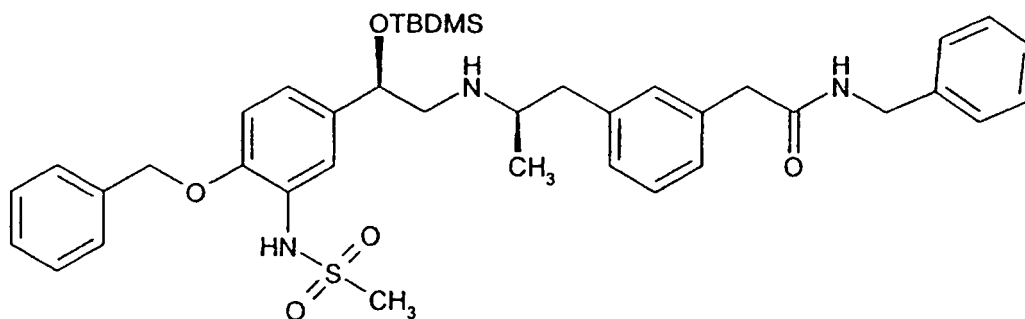
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,99 (m, 3H), 2,73 (m, 8H), 3,65 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 5,08 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 6,7-7,08 (m, 7H), 7,12 (m, 4H), 7,40 (m, 5H) ppm.

65 EM (IQPA) m/z 746 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Preparación 109

N-Bencil-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(4-(benciloxi)-3-((metilsulfonyl)amino)fenil)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)etil)amino)propil)fenil)acetamida



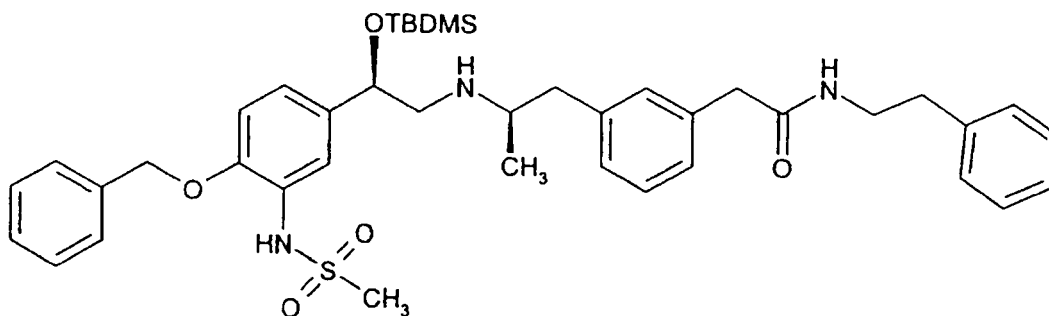
El compuesto del título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 107 usando el ácido carboxílico de la preparación 26 y bencilamina.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,17 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,96 (m, 3H), 2,66-2,91 (m, 8H), 4,40 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 7,24 (m, 6H), 7,40 (m, 6H), 7,52 (m, 1H) ppm.

EM (IQPA): m/z 716 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación 110

2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-(4-(benciloxi)-3-((metilsulfonyl)amino)fenil)-2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2-feniletil)acetamida



El compuesto del título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 107 usando el ácido carboxílico de la preparación 26 y fenetilamina.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,98 (t, 3H), 2,63-2,88 (m, 8H), 3,43 (m, 5H), 4,69 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,06 (m, 5H), 7,16 (m, 4H), 7,40 (m, 5H), 7,49 (m, 1H) ppm.

EM (IQPA) m/z 730 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplos 1-77

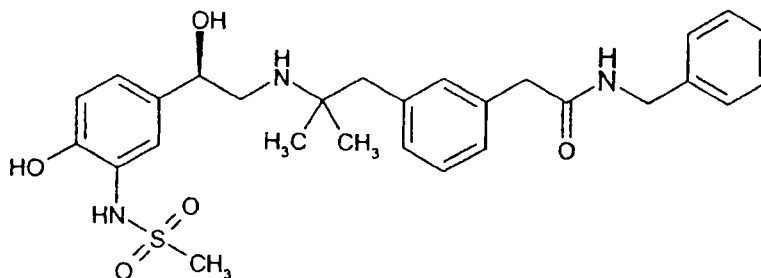
El alcohol protegido adecuado (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μl). La mezcla de reacción se agitó después a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. Si precipitaba un producto sólido, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml, 1:1 en volumen) proporcionando el compuesto del título. Si no precipitaba producto, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniac 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título.

ES 2 289 691 T3

De forma alternativa, puede usarse el siguiente proceso para la preparación de los ejemplos 1 a 77. Una solución del alcohol protegido apropiado de la preparación 30 a 106 (25,4 mmol) en metanol (450 ml) se trató con una solución de fluoruro de amonio (6,6 g, 178 mmol) en agua (200 ml) y la solución resultante se calentó a 40°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con metanol: agua (50:50 en volumen, 100 ml). El sólido se suspendió en etanol (150 ml) y se calentó a 65°C durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, lavando el sólido con éter dietílico (50 ml). La recristalización de piridina acuosa (1:1, 150 ml) proporcionó el compuesto deseado.

Ejemplo 1

N-Bencil-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(*metilsulfonyl*)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



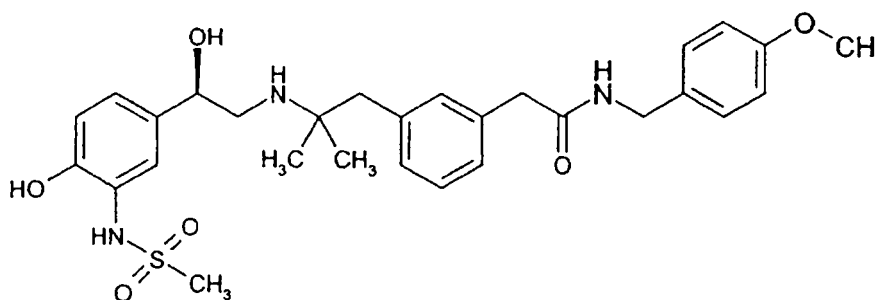
La preparación 30 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,68-2,93 (m, 7H), 3,53 (s, 3H), 4,37 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,02-7,28 (m, 10H), 7,37 (m, 1H).

EM (electrospray) m/z 526 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 2

2-(3-{2-[(*2R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(*metilsulfonyl*)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-metoxibencil)acetamida



La preparación 31 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

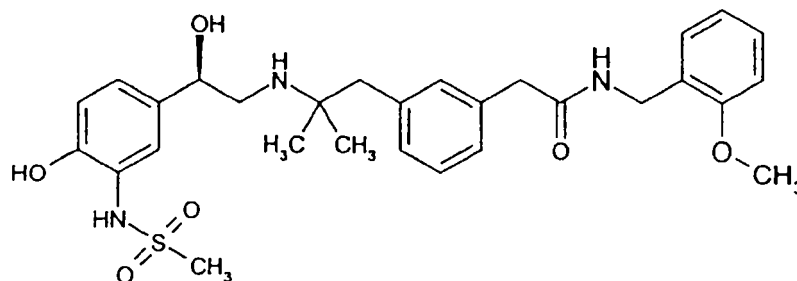
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,65-2,89 (m, 7H), 3,52 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,98-7,20 (m, 7H), 7,35 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 556 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 3

2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(2-metoxibencil)acetamida



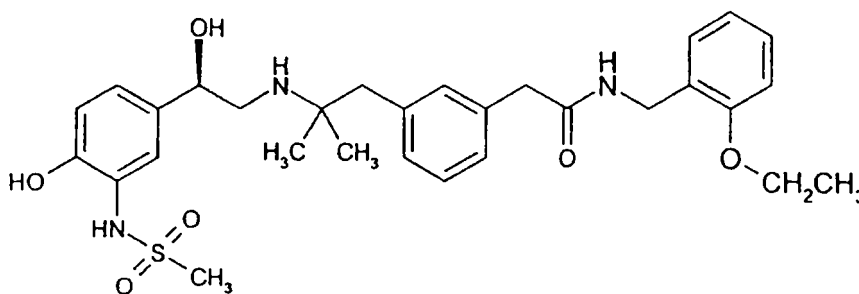
La preparación 32 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,65-2,91 (m, 7H), 3,56 (m, 2H), 3,71 (m, 3H), 4,35 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 6,81-7,23 (m, 10H), 7,37 (m, 1H)

EM (electrospray) m/z 556 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 4

N-(2-Etoxibencil)-2-(3-{2-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



La preparación 33 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

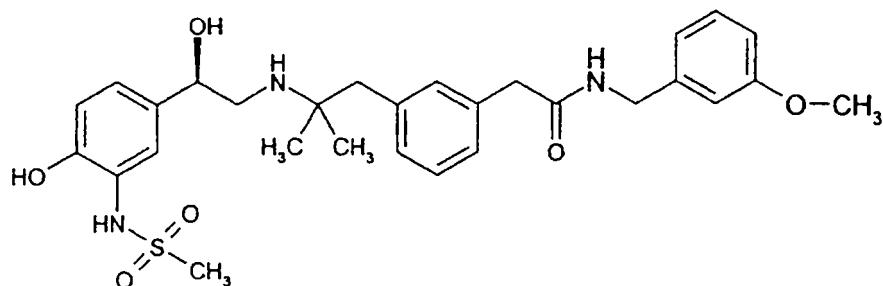
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,66-1,68 (m, 7H), 3,53 (m, 2H), 4,01 (q, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,79-6,91 (m, 3H), 7,01-7,22 (m, 7H), 7,35 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 570 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 5

2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil]fenil}-N-(3-metoxibencil)acetamida



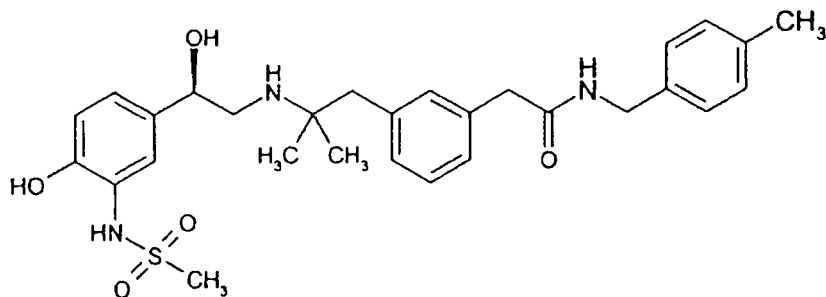
La preparación 34 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,65-2,91 (m, 7H), 3,56 (m, 2H), 3,71 (m, 3H), 4,35 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,00-7,22 (m, 7H), 7,38 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 556 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 6

2-(3-{2-[[((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil]fenil}-N-(4-metilbencil)acetamida



La preparación 35 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

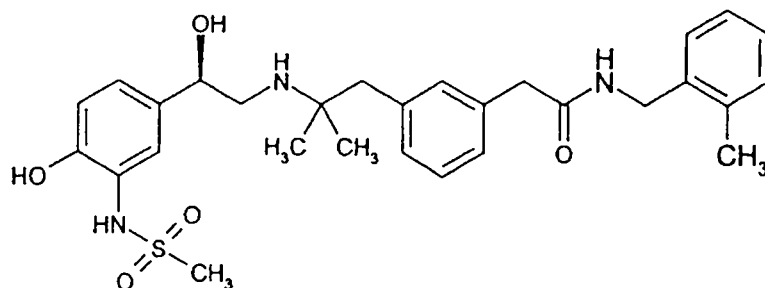
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,65-2,86 (m, 7H), 3,56 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98-7,22 (m, 9H), 7,36 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 7

2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(2-metilbenzil)acetamida



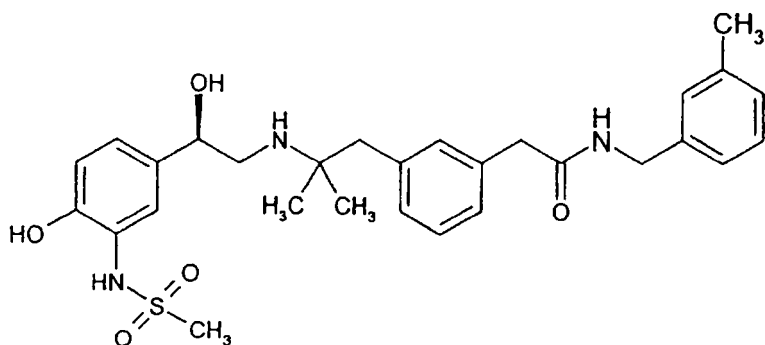
La preparación 36 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,65-2,86 (m, 7H), 3,56 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98-7,22 (m, 9H), 7,36 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 8

2-(3-{2-[(2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)-N-(3-metilbenzil)acetamida



La preparación 37 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

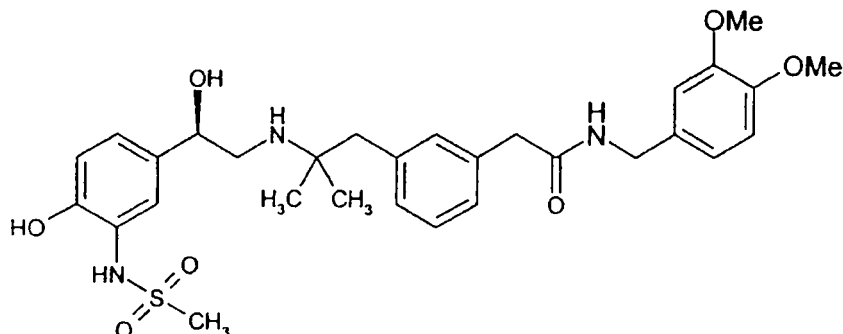
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,65-2,86 (m, 7H), 3,56 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98-7,22 (m, 9H), 7,36 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 9

N-(3,4-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



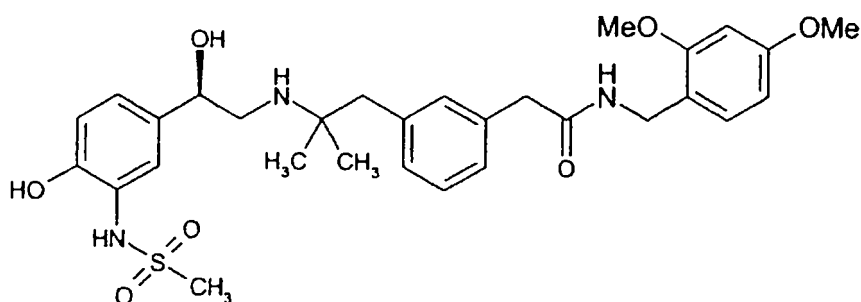
La preparación 38 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,90 (m, 7H), 3,64 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,76-6,88 (m, 4H), 7,00-7,21 (m, 6H), 7,38 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 586 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 10

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



La preparación 39 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

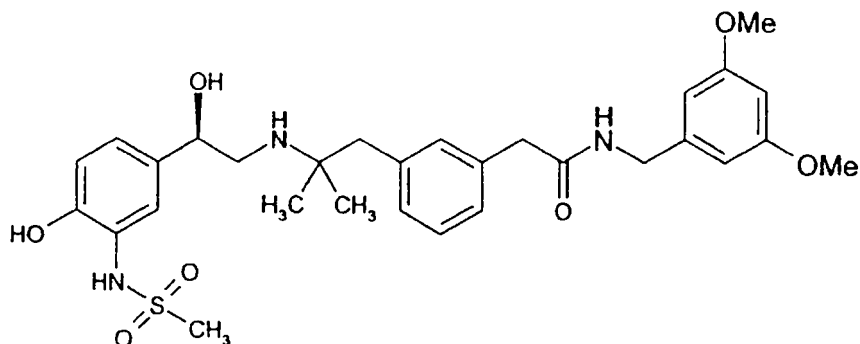
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,90 (m, 7H), 3,64 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,00-7,21 (m, 6H), 7,35 (m, 1H).

EM (electrospray) m/z 586 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 11

N-(3,5-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



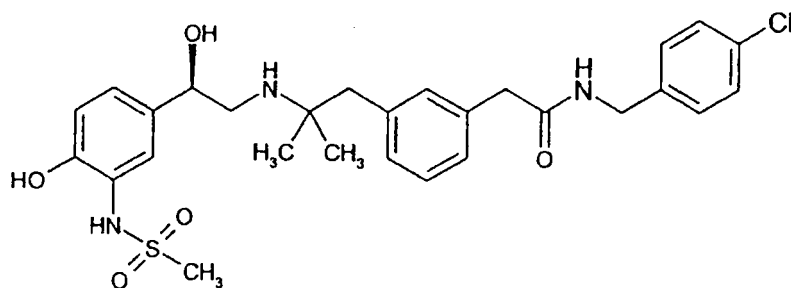
La preparación 40 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,90 (m, 7H), 3,64 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,37 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,01-7,20 (m, 5H), 7,37 (m, 1H).

EM (electrospray) m/z 586 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 12

N-(4-Clorobencil)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



La preparación 41 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

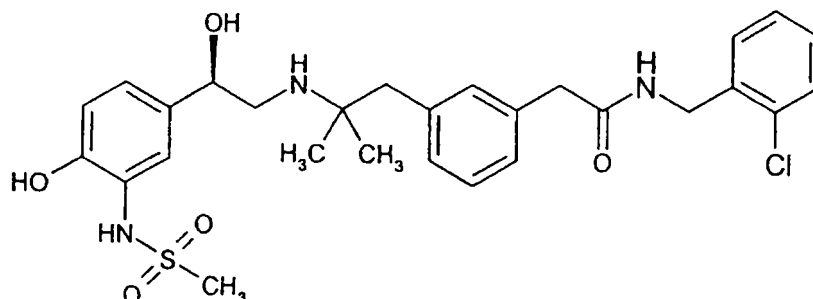
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 7H), 3,54 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,00-7,26 (m, 9H), 7,36 (m, 1H).

EM (electrospray) m/z 560 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 13

N-(2-Clorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



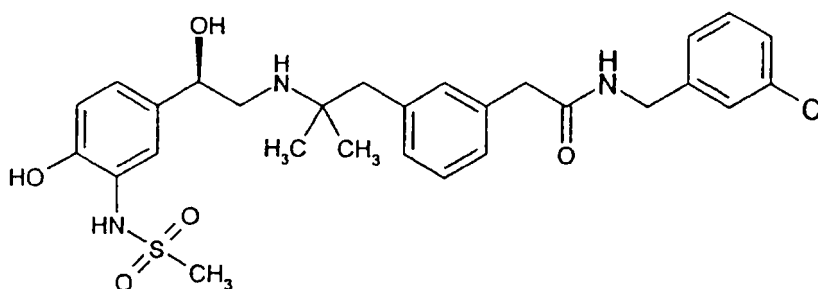
La preparación 42 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 7H), 3,54 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,00-7,26 (m, 8H), 7,38 (m, 2H).

EM (electrospray) m/z 560 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 14

N-(3-Clorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



La preparación 43 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

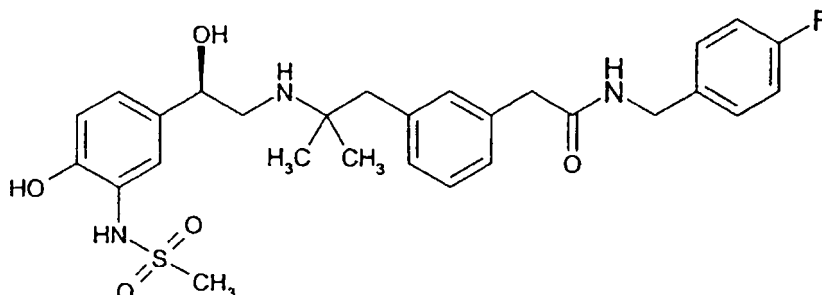
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 7H), 3,54 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,01-7,29 (m, 9H), 7,36 (m, 1H).

EM (electrospray) m/z 560 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 15

N-(4-Fluorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida



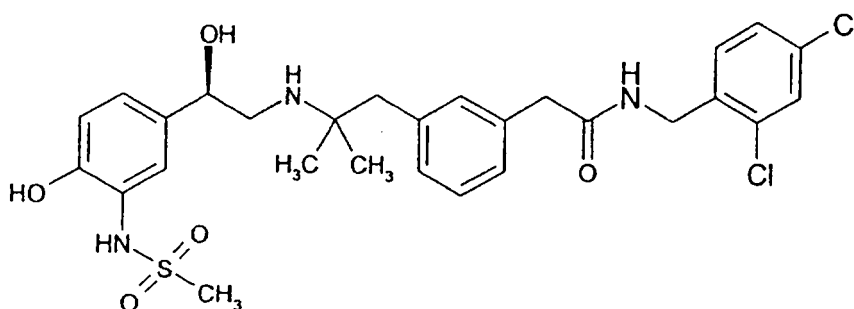
La preparación 44 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,67-2,90 (m, 7H), 3,53 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,96-7,23 (m, 9H), 7,35 (m, 1H).

EM (electrospray) m/z 544 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 16

N-(2,4-Diclorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida



La preparación 45 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

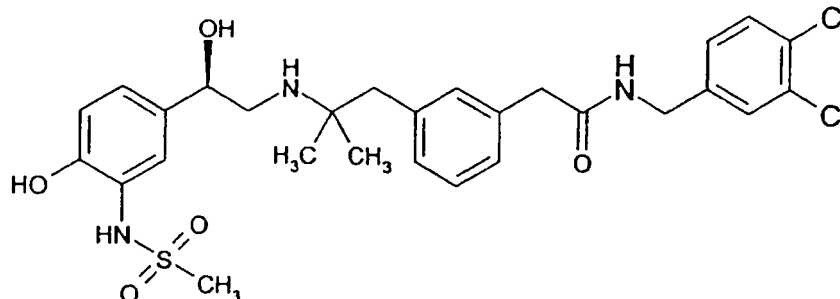
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,71-2,89 (m, 7H), 3,54 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,02-7,23 (m, 6H), 7,38 (m, 2H).

EM (electrospray) m/z 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 17

N-(3,4-Diclorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



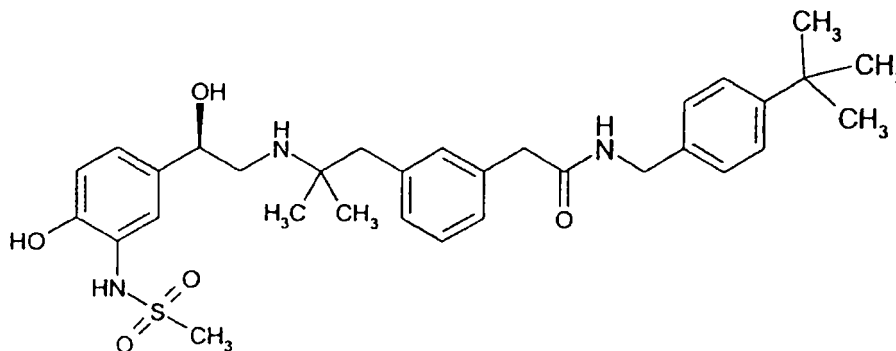
La preparación 46 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml; 1:1 en volumen) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,71-2,89 (m, 7H), 3,54 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,02-7,23 (m, 6H), 7,38 (m, 2H).

EM (electrospray) m/z 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 18

N-(4-*tert*-Butilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



La preparación 47 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 90:10:1) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

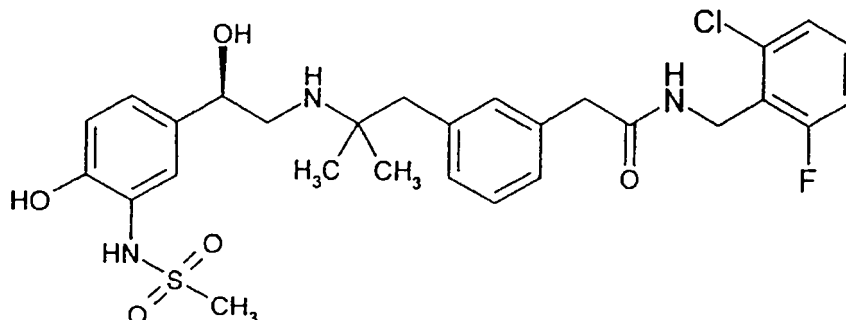
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,67-2,88 (m, 7H), 3,54 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,00-7,21 (m, 7H), 7,34 (d, 2H), 7,37 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 582 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ES 2 289 691 T3

Ejemplo 19

N-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida



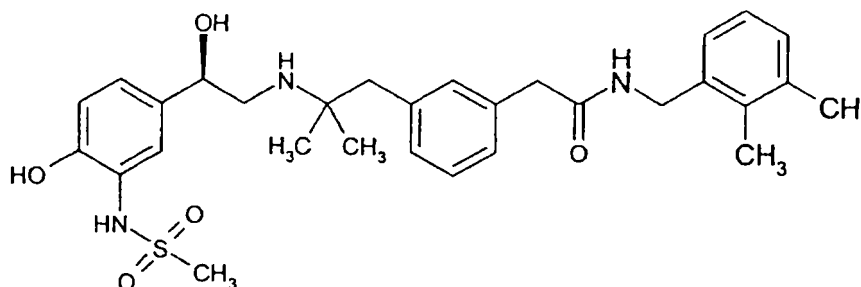
La preparación 48 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml; 1:1 en volumen) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 0,89 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 4,36-4,43 (m, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,93-7,04 (m, 4H), 7,11-7,23 (m, 3H), 7,29-7,39 (m, 2H), 8,31 (m, 1H) ppm.

EM (electrospray) m/z 576 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 20

N-(2,3-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino]-2-metilpropil}fenil)acetamida

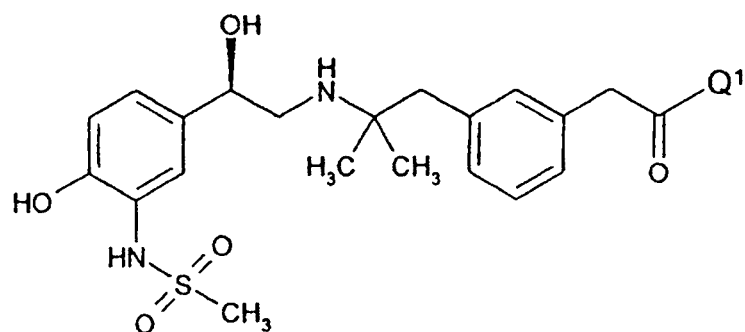


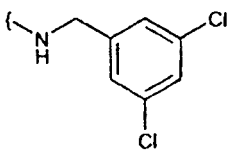
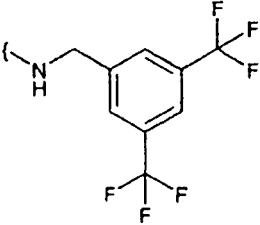
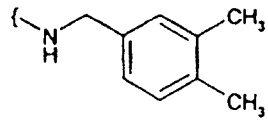
La preparación 49 (0,075 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y la solución se trató con una solución de fluoruro de amonio (16 mg, 0,43 mmol) en agua (300 μ l). Después, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol:agua (2 ml; 1:1 en volumen) proporcionando el producto del título en forma de un sólido incoloro.

RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,95 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,60 (s, 2H), 2,66-2,70 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,98-7,21 (m, 8H), 8,32 (m, 1H) ppm.

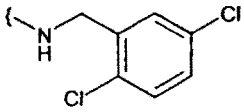
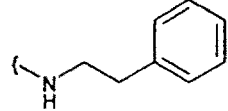
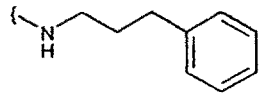
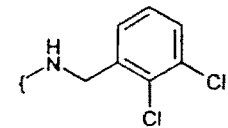
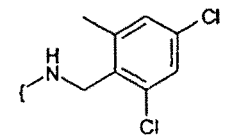
EM (electrospray) m/z 552 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplos 21 a 36

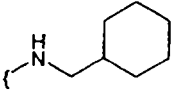
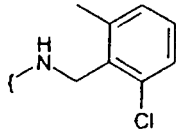
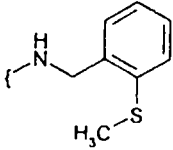
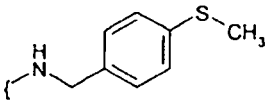
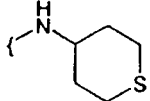


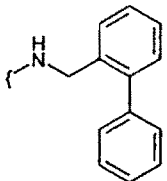
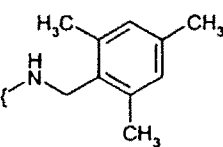
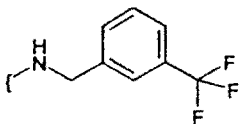
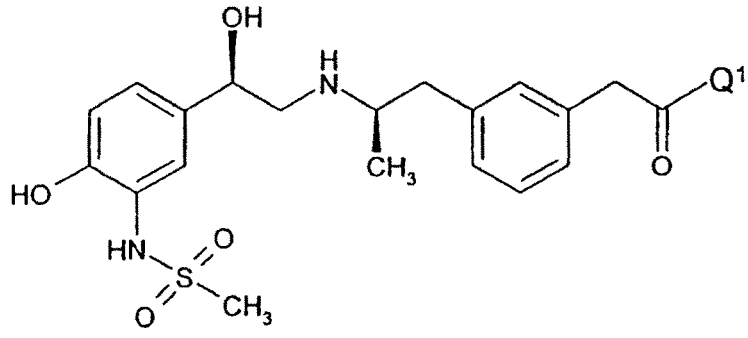
Nº	Q ¹	Datos
21		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 0,99 (m, 6H), 2,62-3,81 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98-7,22 (m, 9H), 7,41 (s, 1H), 8,59 (m, 1H) ppm. EM (electrospray) <i>m/z</i> 592 [M - H] ⁻ .
22		RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 0,90 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,42 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 6,97-7,18 (m, 6H), 7,85 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,68 (m, 1H) ppm. EM (electrospray) <i>m/z</i> 660 [M - H] ⁻ .
23		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: -1,08 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,64-4,68 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,05-7,12 (m, 3H), 7,16-7,26 (m, 3H), 7,40 (m, 1H) ppm. EM (electrospray) <i>m/z</i> 554 [M + H] ⁺ .

ES 2 289 691 T3

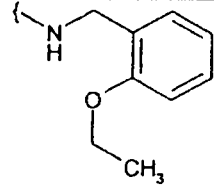
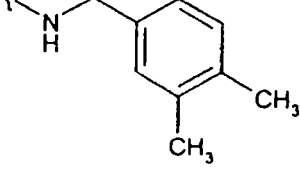
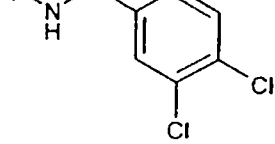
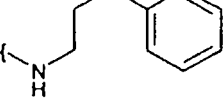
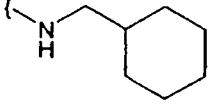
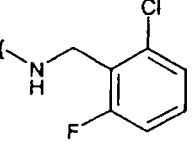
24		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,72-2,93 (m, 7H), 3,61 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,08-7,29 (7H, m), 7,38-7,41 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
25		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,10 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,74-2,95 (m, 6H), 3,44 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,10-7,29 (m, 9H), 7,41 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
26		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,60-2,64 (dd, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,71-2,94 (m, 4H), 3,23 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,65-4,68 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16-7,21 (m, 5H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,40 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 554 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
27		<p>RMN de ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,90 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,56-2,65 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,14-7,28 (m, 4H), 7,52 (dd, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 594/596 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
28		<p>RMN de ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,88 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,53-2,65 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 4,40-4,42 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 608/610 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

ES 2 289 691 T3

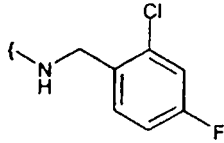
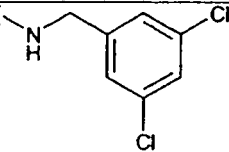
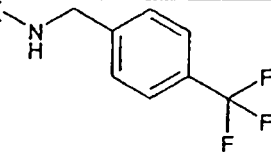
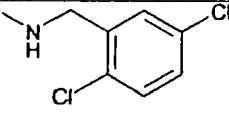
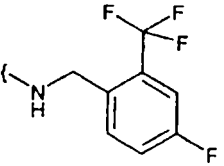
29		<p>RMN de ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,80-0,88 (m, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,08-1,21 (m, 3H), 1,30-1,41 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 5H), 2,58-2,70 (m, 4H), 2,88-2,93 (m, 5H), 3,37 (s, 2H), 4,43-4,46 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,97-7,09 (m, 4H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,92-7,96 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 532 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
30		<p>RMN de ^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 0,91 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,56-2,70 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 4,40-4,45 (m, 3H), 6,81 (m, 3H), 6,96-7,00 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 4H), 7,31 (d, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 574/576 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
31		<p>RMN de ^1H (CD$_3$OD, 400 MHz) δ: 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,44 (3H, s), 2,67-2,88 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,54 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,63 (1H, s), 6,35 (1H, d), 7,02-7,31 (9H, m), 7,37 (1H, d).</p> <p>EM (electrospray) m/z 570 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
32		<p>RMN de ^1H (CD$_3$OD, 400 MHz) δ: 1,05 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,68-2,88 (4H, m), 2,89 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,64 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,02-7,21 (9H, m), 7,36 (1H, d) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 572 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
33		<p>RMN de ^1H (CD$_3$OD, 400 MHz) δ: 1,05 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,52-1,62 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 2,58-2,79 (m, 7H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,61-3,68 (m, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,35 (s, 1H) ppm.</p> <p>EM (IQPA) m/z 536 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

34		<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,50-2,68 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 4,13-4,16 (m, 2H), 4,38-4,43 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94-7,40 (m, 15H), 8,37-8,40 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 602 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 624 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
35		<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,84-2,89 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,61-4,63 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 3H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,06-7,20 (m, 4H), 7,35-7,36 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 568 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 690 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
36		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,70-2,94 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,49-7,56 (m, 4H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
Ejemplos 37 a 65		
		
N°	Q ¹	Datos

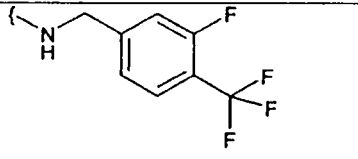
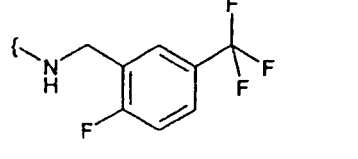
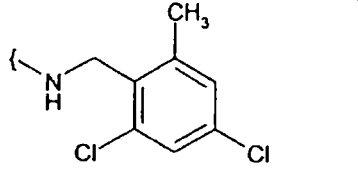
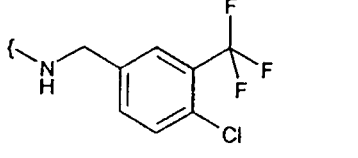
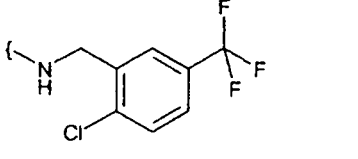
ES 2 289 691 T3

37		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,04 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,51-2,90 (m, 8H), 3,51 (m, 2H), 4,00 (q, 2H), 4,34 (s, 2H), 5,48 (m, 1H), 6,79-7,31 (m, 11H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 556 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
38		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,20 (m, 6H), 2,55-2,92 (m, 8H), 4,31 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,90-7,22 (m, 8H), 7,27 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
39		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,56-2,90 (m, 8H), 3,56 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,93-7,43 (m, 9H).</p> <p>EM IQPA+ m/z 580 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
40		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,05 (t, 3H), 1,77 (m, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,66-2,95 (m, 8H), 3,16 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,99 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 7,20 (m, 3H), 7,31 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
41		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 0,91 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,68 (m, 5H), 2,56 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,86 (m, 5H), 2,98 (d, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,28 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 518 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
42		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,03 (t, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,28 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 564 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

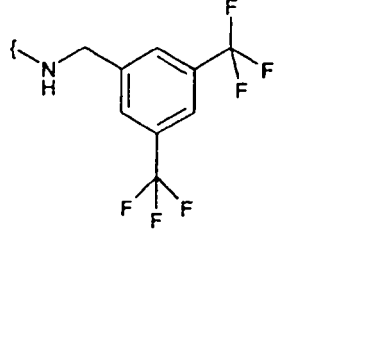
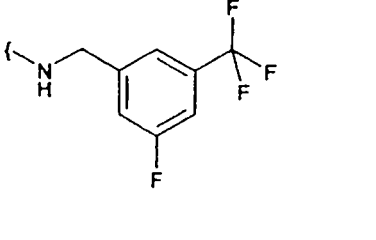
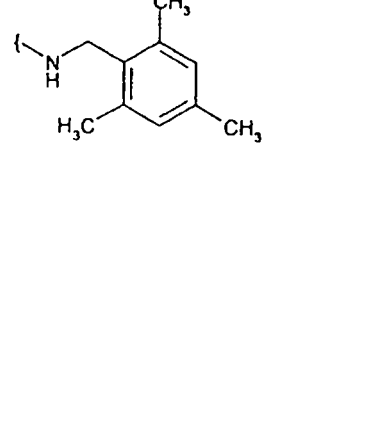
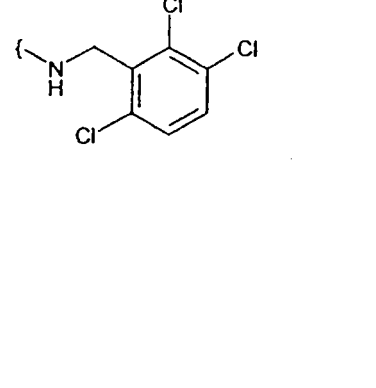
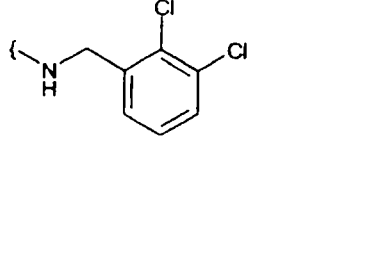
ES 2 289 691 T3

<p>43</p>		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,27 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 564 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>44</p>		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,27 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 580 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>45</p>		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,55 (d, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 580 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>46</p>		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,31 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 580 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
<p>47</p>		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,41 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 596 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>

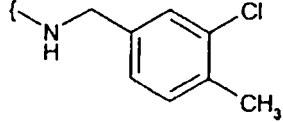
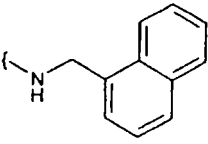
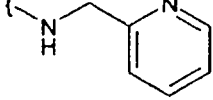
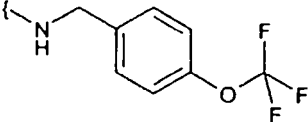
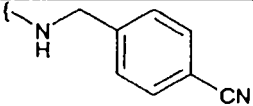
ES 2 289 691 T3

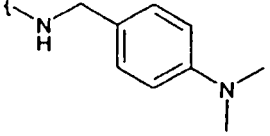
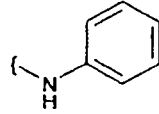
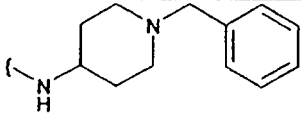
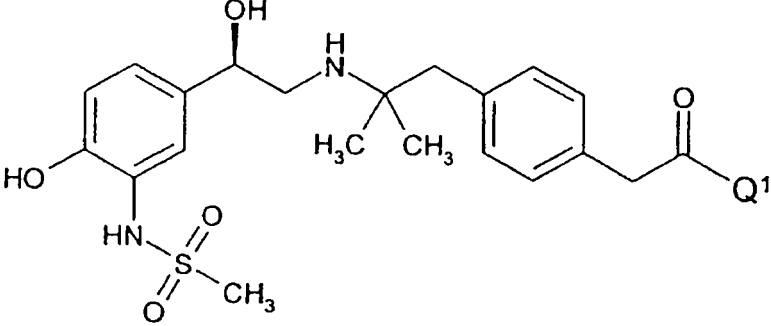
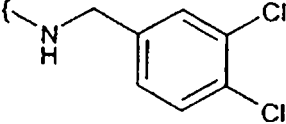
5 10		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,51 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 596 $[\text{M} - \text{H}]^-$.</p>
15 20		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,04 (t, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,83 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,00 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,73 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
25 30		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,04 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,53 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,85 (m, 5H), 3,43 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,29 (m, 2H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 594 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
35 40 45		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,06 (d, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,60 (s, 1H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 614 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
50 55 60		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,55 (m, 3H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 614 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

ES 2 289 691 T3

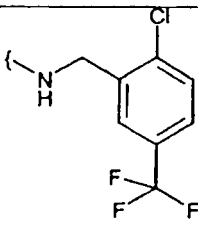
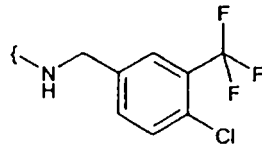
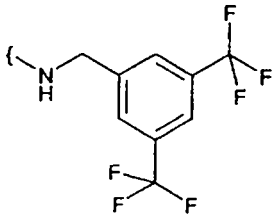
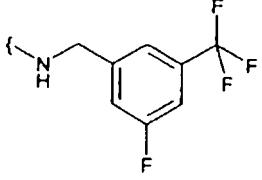
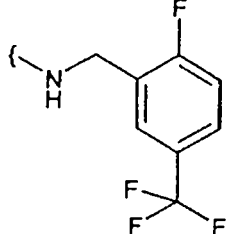
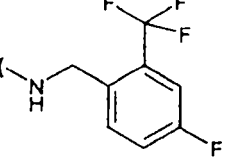
53		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,80 (m, 3H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 648 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
54		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,93-7,24 (m, 6H), 7,28 (m, 2H), 7,36 (m, 1H).</p> <p>EM (electrospray) m/z 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
55		<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,06 (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 2H), 2,85-2,96 (m, 5H), 3,47 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,62-4,64 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 3H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 2H), 7,32-7,33 (m, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 554 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 576 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
56		<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,04 (d, 3H), 2,51-2,56 (m, 1H), 2,69-2,74 (m, 2H), 2,83-2,95 (m, 5H), 3,47 (s, 2H), 4,58-4,62 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,97-6,99 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 614/616 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 636/638 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.</p>
57		<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 1,07 (d, 3H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,71-2,77 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 5H), 3,55 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,58-4,61 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 5H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,41-7,44 (m,</p>

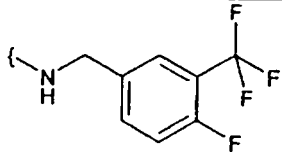
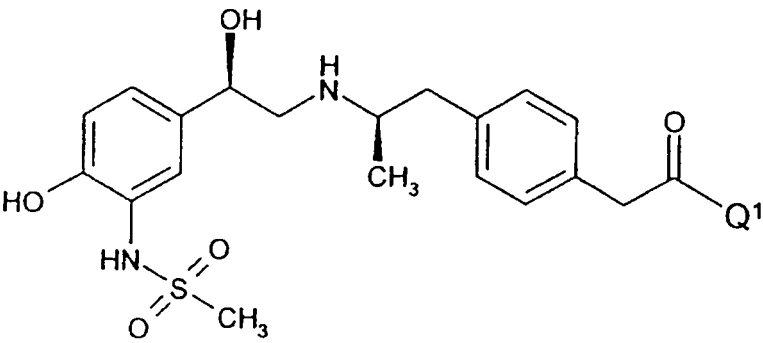
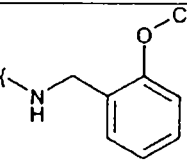
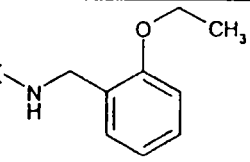
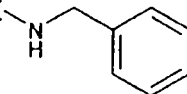
ES 2 289 691 T3

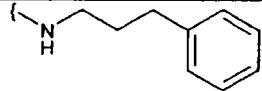
		<p>1H) ppm. EM (electrospray) m/z 580/582 [M + H]⁺, 602/604 [M + Na]⁺.</p>
58		<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,05 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 5H), 3,51 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,58-4,60 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,96-7,22 (m, 8H), 7,29 (m, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 560 [M + H]⁺, 682 [M + Na]⁺.</p>
59		<p>RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0,98 (d, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,98 (d, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 562 [M + H]⁺.</p>
60		<p>RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,78 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 513 [M + H]⁺.</p>
61		<p>RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,93 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,18 (m, 5H), 7,33 (m, 3H) ppm. EM (electrospray) m/z 596 [M + H]⁺.</p>
62		<p>RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,91 (m, 5H), 3,56 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40</p>

		(d, 2H), 7,61 (d, 2H) ppm. EM (electrospray) m/z 537 [M + H] ⁺ .
5 10 15	63 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,04 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,78 (m, 11H), 3,48 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,00 (m, 5H), 7,30 (s, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 555 [M + H] ⁺ .
20 25	64 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (m, 3H), 7,20 (m, 6H), 7,58 (d, 2H) ppm. EM (electrospray) m/z 498 [M + H] ⁺ .
30 35 40	65 	RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 9H) ppm. EM (electrospray) m/z 709 [M + H] ⁺ .
45	Ejemplos 66 a 73	
50 55		
60 65	N ^o	Q ¹
	66 	Datos RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,07 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,64-2,88 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,14-7,20 (m,

ES 2 289 691 T3

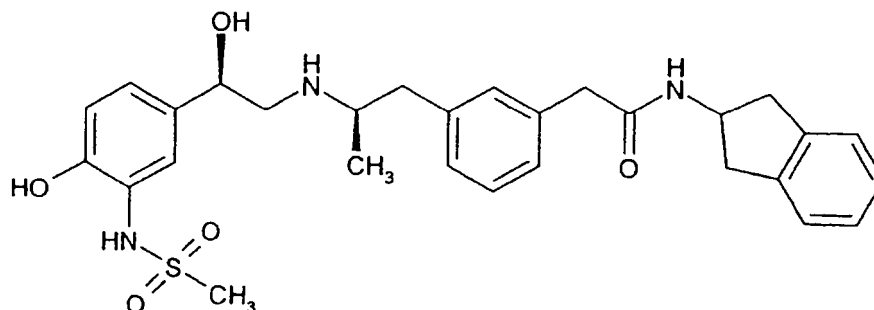
		3H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 592 [M - H] ⁺ .	
5			
10	67		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,10 (s, 6H), 2,87 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,57 (m, 3H) ppm. EM (electrospray) m/z 628 [M + H] ⁺ .
15	68		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,10 (s, 6H), 2,87 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,48 (q, 2H), 7,60 (s, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 628 [M + H] ⁺ .
20			
25	69		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,27 (s, 6H), 2,93 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,26 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,82 (m, 3H) ppm. EM (electrospray) m/z 662 [M + H] ⁺ .
30			
35	70		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,24 (s, 6H), 2,92 (m, 5H), 3,09 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,27 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (m, 1H) ppm. EM (electrospray) m/z 612 [M + H] ⁺ .
40			
45	71		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,24 (s, 6H), 2,92 (m, 5H), 3,09 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,16-7,30 (m, 6H), 7,41 (s, 1H), 7,58 (m, 2H) ppm. EM (electrospray) m/z 612 [M + H] ⁺ .
50			
55	72		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,24 (s, 6H), 2,92 (m, 5H), 3,09 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,13-7,26 (m, 6H), 7,41 (s, 1H), 7,53 (m, 2H) ppm. EM (electrospray) m/z 612 [M + H] ⁺ .
60			
65			

73		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 6H), 2,93 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,12-7,32 (m, 6H), 7,44 (m, 3H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 612 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
Ejemplos 74 a 77		
		
Nº	Q ¹	Datos
74		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,09 (d, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,57 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,18 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 542 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
75		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,08 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,58 (dd, 1H), 2,88-2,95 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,57 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 556 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
76		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 5H), 3,50 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,18-7,35 (m, 8H) ppm.</p> <p>EM IQPA+ m/z 512 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>

77		<p>RMN de ^1H (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,05 (d, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,50-2,80 (m, 5H), 2,80-2,95 (m, 5H), 3,20 (q, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,55 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,00-7,30 (m, 10H) ppm.</p> <p>EM (electrospray) m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.</p>
----	---	--

Ejemplo 78

N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-((metilsulfonyl)amino)fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida



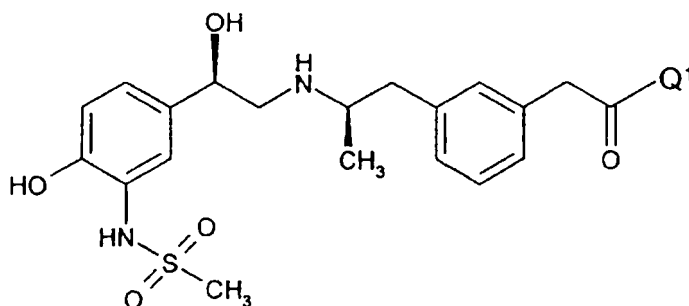
El producto de la preparación 107 (157 mg, 0,21 mmol), formiato de amonio (66 mg, 1,0 mmol) y Pd al 20%/C (5 mg) se disolvieron en etanol (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50°C, se trató con una solución de fluoruro de amonio (40 mg, 1,0 mmol) en agua (1 ml) y después se agitó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo y solución de amoníaco 0,880. La fase orgánica se desecó (sulfato magnésico) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,880 98:2:0 a 95:5:0,5 a 90:10:1 proporcionando el compuesto del título, 90 mg.

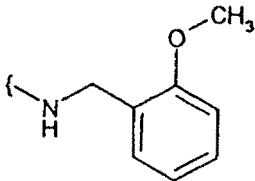
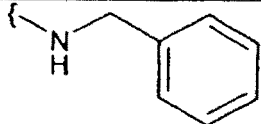
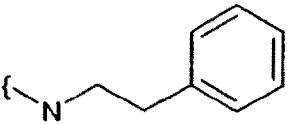
RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,06 (t, 3H), 2,53-2,97 (m, 12H), 3,23 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,96-7,31 (m, 11H) ppm.

EM (IQPA) m/z 538 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplos 79-81

Los siguientes compuestos, de la fórmula general que se muestra a continuación, se prepararon por un método similar al que se describe para el ejemplo 78 usando el material inicial de amida apropiado.



Nº	Q ¹	Datos
79		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 2,55-2,93 (m, 8H), 3,51 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,27 (m, 1H). EM (IQPA) <i>m/z</i> 542 [M + H] ⁺ .
80		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,54-2,91 (m, 8H), 3,52 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,97-7,11 (m, 11H) ppm. EM (IQPA) <i>m/z</i> 512 [M + H] ⁺ .
81		RMN de ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1,26 (m, 3H), 2,76 (m, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,43 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 10H), 7,41 (m, 1H) ppm.

A no ser que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno.

Abreviaturas

TBDMS = *terc*-butil(dimetil)sililo

IPA = alcohol isopropílico

THF = tetrahidrofurano

s = singlete

d = doblete

dd = doble doblete

t = triplete

q = cuartete

m = multiplete

bs = singlete ancho, por ejemplo NH u OH.

Actividad *in vitro* de los compuestos de la fórmula (1)

La capacidad de los compuestos de la fórmula (1) de actuar como agonistas potentes de β₂ y por lo tanto de mediar en la relajación de la musculatura lisa puede determinarse midiendo el efecto de la estimulación de los receptores adrenérgicos beta-2 sobre la contracción estimulada por campo eléctrico en tiras de tráquea de cobaya.

Tráquea de cobaya

Se sacrifican cobayas macho Dunkin-Hartley (475-525 g) por asfixia y desangramiento por la arteria femoral y se aísla la tráquea. Se obtienen cuatro preparaciones de cada animal, iniciando la disección inmediatamente por debajo de la laringe y extirpando 2,5 cm de longitud de la tráquea. El trozo de tráquea se abre cortando el cartílago opuesto al músculo traqueal, después se cortan secciones transversales de 3-4 anillos de cartílago. Las preparaciones en tiras resultantes se suspenden en baños de órganos de 5 ml usando hilos de algodón atados a las bandas de cartílago superior e inferior. Las tiras se equilibran, sin tensión, durante 20 minutos en un tampón de Krebs Ringer modificado (Sigma K0507) que contiene indometacina 3 μM (Sigma I7378), guanetidina 10 μM (Sigma G8520) y Atenolol 10 μM (Sigma A7655), se calientan a 37°C y se gasean con O₂ al 95%/CO₂ al 5%, antes de aplicar una tensión inicial de 1 g. Se dejan equilibrar las preparaciones durante otros 30-45 minutos, tiempo durante el cual se vuelven a someter a tensión (de 1 g) dos veces con intervalos de 15 minutos. Los cambios en la tensión se registran y controlan mediante transductores isométricos estándar acoplados a un sistema de recogida de datos (diseñado a medida en Pfizer). Después del equilibrado con tensión, los tejidos se someten a estimulación por campo eléctrico (EFS) usando los parámetros siguientes: series de 10 s cada 2 minutos, amplitud del pulso de 0,1 ms, 10 Hz y voltaje justo máximo (25 voltios) de forma continua durante todo el experimento. La EFS de los nervios colinérgicos posganglionares de la tráquea produce contracciones monofásicas del músculo liso y se registra la altura de la contracción. Los baños de órgano se perfunden de forma constante con el tampón de Krebs Ringer descrito anteriormente mediante un sistema de bomba peristáltica (caudal de la bomba de 7,5 ml/minuto) durante todo el experimento, a excepción de cuando se añade un agonista de beta-2 de acuerdo con la presente invención, entonces se detiene la bomba durante el tiempo de administración acumulativa al baño y se enciende de nuevo cuando se alcanza una respuesta máxima para el periodo de lavado.

Protocolo experimental para la evaluación de potencia y eficacia

Tras el equilibrado a la EFS, se detiene la bomba peristáltica y las preparaciones se “ceban” con una dosis única de isoprenalina 300 nM (Sigma I5627) para establecer una respuesta máxima en términos de inhibición de la respuesta contráctil a la EFS. Después se lava la isoprenalina durante un periodo de 40 minutos. Tras el cebado y la recuperación por lavado, se realiza una curva estándar de isoprenalina en todos los tejidos (Curva 1 de isoprenalina) mediante una adición acumulativa, embolada al baño usando incrementos semilogarítmicos de la concentración. El intervalo de concentración que se usa es de 10^{-9} a 10^{-6} M. Al final de la curva de isoprenalina, se vuelven a lavar las preparaciones durante 40 minutos antes de comenzar una segunda curva, bien con isoprenalina (como control interno) o con un agonista de beta-2 de acuerdo con la presente invención. Las respuestas a los agonistas de beta-2 se expresan en forma de inhibición porcentual de la respuesta a la EFS. Los datos para el agonista de beta-2 se normalizan expresando la inhibición en términos de porcentaje de la inhibición máxima inducida por la isoprenalina en la Curva 1. El valor de CE₅₀ para el agonista de beta-2 de acuerdo con la presente invención se refiere a la concentración de compuesto necesaria para producir la mitad del efecto máximo. Los datos para los agonistas de beta-2 de acuerdo con la presente invención se expresan después en términos de potencia relativa en función de la isoprenalina definida por la relación entre (CE₅₀ del agonista de beta-2)/(CE₅₀ de isoprenalina).

Confirmación de la actividad funcional mediada por beta-2

La actividad de agonista de beta-2 de los compuestos de experimentación se confirma usando el protocolo anterior, sin embargo, antes de construir la curva del agonista de beta-2 de acuerdo con la presente invención, las preparaciones se incuban previamente (durante un mínimo de 45 minutos) con ICI 300 nM 118551 (un antagonista selectivo de β_2) que produce, en el caso de un efecto mediado por beta-2, un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta del compuesto de experimentación.

De acuerdo con otra alternativa, la potencia de agonista para el receptor β_2 de los compuestos de la fórmula (1) puede determinarse también midiendo la concentración de un compuesto de acuerdo con la presente invención necesario para producir la mitad del efecto máximo (CE₅₀) para el receptor β_2 .

Preparación de compuestos

Una solución madre 10 mM de DMSO (sulfóxido de dimetilo) al 100% se diluye a la dosis máxima necesaria en DMSO al 4%. Esta dosis máxima se usa para construir una curva de dilución semilogarítmica de 10 puntos, todos en DMSO al 4%. Se usó isoprenalina (Sigma, I-5627) como patrón en todos los experimentos y para los pocillos de control en cada placa. Los datos se expresaron como respuesta porcentual a isoprenalina.

Cultivo de células

Se cultivaron células de CHO (ovario de hámster chino) que expresaban el receptor adrenérgico β_2 humano de forma recombinante (de Kobilka *et al*, PNAS 84: 46-50, 1987 y Bouvier *et al*, Mol Pharmacol 33: 133-139 1988 CHO β_2) en medio MEM de Dulbecco/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma, F4135, Lote 90K8404, fecha de caducidad 09/04), glutamina 2 mM (Sigma, G7513), 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de geneticina (Sigma, G7034) y 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de puomicina (Sigma, P8833). Las células se sembraron proporcionando aproximadamente un 90% de confluencia para los experimentos.

ES 2 289 691 T3

Método del ensayo

Se transfirieron dosis de 25 μ l/pocillo de cada compuesto a una AMPc-Flashplate[®] (NEN, SMP004B) con DMSO al 1% como controles mínimos e isoprenalina 100 nM como controles máximos. Esto se diluyó 1:2 añadiendo 25 μ l/pocillo de PBS. Las células se tripsinizaron (al 0,25% Sigma, T4049), se lavaron con PBS (Gibco, 14040-174) y se volvieron a suspender en tampón de estimulación (NEN, SMP004B) proporcionando 1 x 10⁶ células de CHO_hB2/ml. Los compuestos se incubaron con 50 μ l/pocillo de células durante 1 hora. Después se lisaron las células mediante la adición de 100 μ l/pocillo de tampón de detección (NEN, SMP004B) que contenía 0,18 μ Ci/ml de ¹²⁵I-AMPc (NEN, NEX-130) y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas más. La cantidad de ¹²⁵I-AMPc unida a la Flashplate[®] se cuantificó usando una Topcount NXT (Packard), con eficiencia de recuento normal durante 1 minuto. Los datos de respuesta en función de la dosis se expresaron en términos de actividad porcentual de isoprenalina y se ajustaron usando un ajuste sigmoideo de cuatro parámetros.

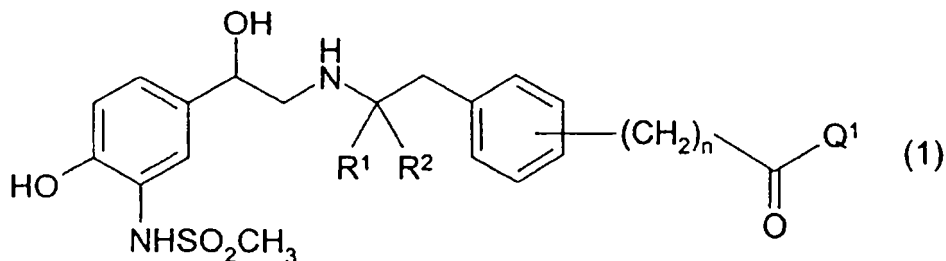
De este modo se observó que los compuestos de la fórmula (1) de acuerdo con la presente invención que se ilustran en los ejemplos 1 a 81 anteriores muestran una CE₅₀ de β 2 AMPc entre 0,02 nM y 1 nM.

La siguiente tabla ilustra la actividad de los compuestos de la invención:

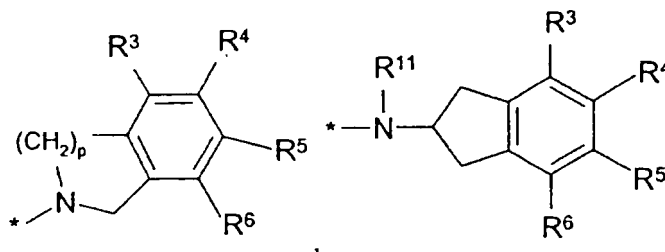
Ejemplo	CE ₅₀ (nM)
1	0,02
2	0,03
6	0,07
12	0,05
15	0,03
17	0,08
25	0,08
26	0,09
31	0,04
38	0,06
39	0,05
45	0,06
60	0,02
67	0,08
76	0,02

REIVINDICACIONES

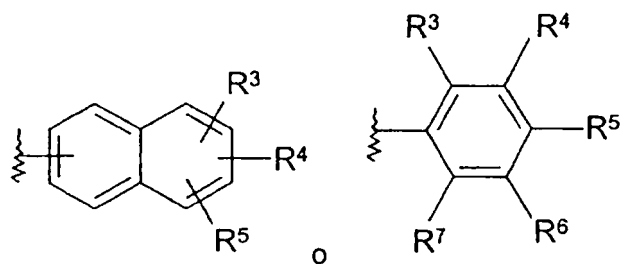
1. Un compuesto de la fórmula general (1):



en el que el grupo $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ está en posición meta o para, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, n es 0, 1 ó 2 y Q^1 es un grupo que se selecciona de,



y un grupo $^*\text{-NR}^{11}\text{-Q}^2\text{-A}$, en el que p es 1 ó 2, Q^2 es un alqueno $\text{C}_1\text{-C}_4$, R^{11} es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y A es piridilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, siendo dicho cicloalquilo, que opcionalmente está puentado por uno o más átomos de carbono, tetrahidropiraniilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con bencilo, tetrahidrotiopiraniilo o un grupo



en el que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, OR^8 , SR^9 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , COOR^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , NHCOR^{10} y fenilo;

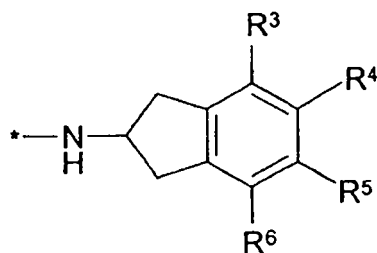
en los que R^8 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q^1 es $\text{NH-Q}^2\text{-A}$, en el que Q^2 es CH_2 y A es ciclohexilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con bencilo o naftilo.

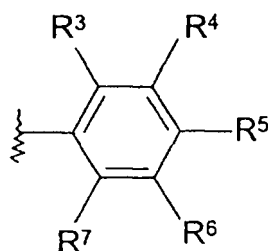
ES 2 289 691 T3

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q¹ es



' en el que R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H.

15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, en el que Q² es un alquileo C₁-C₄ y A es un grupo



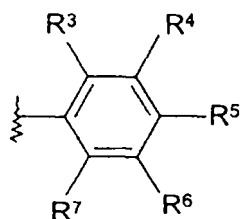
30 en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de H, alquilo C₁-C₄, OR⁸, SR⁹, CN, halo, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ y fenilo con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H;

en el que R⁸ es alquilo C₁-C₄ y R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y se seleccionan de H o alquilo C₁-C₄.

35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que Q² es -CH₂-, -(CH₂)₂- o -(CH₂)₃.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que Q² es -CH₂-.

40 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 en el que A es un grupo



en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de H, CH₃, OCH₂-CH₃, SCH₃, halo, CF₃, OCF₃, fenilo, dimetilamino, CN, *tert*-butilo, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

55 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan de H, CH₃, Cl, F, CF₃, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R¹ es H o alquilo C₁-C₄ y R² es alquilo C₁-C₄.

60 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R¹ es H o CH₃ y R² es CH₃.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que n es 1.

65 12. El estereoisómero (R,R) de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el grupo (CH₂)_n-C(=O) Q¹ está en posición meta.

ES 2 289 691 T3

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

N-Bencil-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

5 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-metoxibencil)acetamida,

10 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)-*N*-(2-metoxibencil)acetamida,

N-(2-Etoxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]-fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

15 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3-metoxibencil)acetamida,

20 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-metilbencil)acetamida,

2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)-*N*-(2-metilbencil)acetamida,

25 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3-metilbencil)acetamida,

N-(3,4-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

30 *N*-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-(3,5-Dimetoxibencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

35 *N*-(4-Clorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

40 *N*-(2-Clorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-(3-Clorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

45 *N*-(4-Fluorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-(2,4-Diclorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

50 *N*-(3,4-Diclorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

55 *N*-(4-*terc*-Butilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

60 *N*-(2,3-Dimetilbencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-(3,5-Diclorobencil)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

65 *N*-[3,5-*bis* (Trifluorometil) bencil] - 2-(3-{2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}-2-metilpropil}fenil)acetamida,

ES 2 289 691 T3

- N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 5 *N*-(2,5-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(2-feniletil)acetamida,
- 10 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida,
- N*-(2,3-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 15 *N*-(2,4-Dicloro-6-metilbencil)-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 20 *N*-(Ciclohexilmetil)-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- N*-(2-Cloro-6-metilbencil)-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 25 *N*-(2-Etoxibencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- N*-(3,4-Dimetilbencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 30 *N*-(3,4-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida,
- 35 *N*-(Ciclohexilmetil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 40 *N*-(2-Cloro-6-fluorobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- N*-(2-Cloro-4-fluorobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 45 *N*-(3,5-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)-*N*-(4-(trifluorometil)bencil]acetamida,
- 50 *N*-(2,5-Diclorobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 55 *N*-(4-Fluoro-2-(trifluorometil)bencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- N*-(4-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 60 *N*-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- N*-(2,4-Dicloro-6-metilbencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 65 *N*-(4-Cloro-3-(trifluorometil)bencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,

ES 2 289 691 T3

N-[2-Cloro-5-(trifluorometil)encil]-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

5 *N*-[3,5-*bis*(Trifluorometil)encil]-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)encil]-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

10 *N*-(3,4-Diclorobencil)-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

15 *N*-[2-Cloro-5-(trifluorometil)encil]-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-[4-Cloro-3-(trifluorometil)encil]-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

20 *N*-[3,5-*bis*(Trifluorometil)encil]-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-[3-Fluoro-5-(trifluorometil)encil]-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

25 *N*-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)encil]-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

N-[4-Fluoro-2-(trifluorometil)encil]-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

30 *N*-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)encil]-2-(4-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,

35 2-(4-((2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2-metoxibencil)acetamida,

N-(2-Etoxibencil)-2-(4-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

40 *N*-Bencil-2-(4-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

2-(4-((2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(3-fenilpropil)acetamida,

45 *N*-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

50 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2-metoxibencil)acetamida,

N-Bencil-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

55 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2-feniletil)acetamida,

2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(mesitilmetil)acetamida,

60 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)-*N*-(2,3,6-triclorobencil)acetamida,

65 2-(3-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)-2-metilpropil)fenil)-*N*-[3-(trifluorometil)encil]acetamida,

N-(2,3-Diclorobencil)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil)etil)amino)propil)fenil)acetamida,

ES 2 289 691 T3

- N*-(3-Cloro-4-metilbencil)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(2-(metiltio)bencil]acetamida,
- 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-(metiltio)bencil]acetamida,
- 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)acetamida,
- N*-(Bifenil-2-ilmetil)-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)-*N*-(1-naftilmetil)acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)-*N*-(piridin-2-ilmetil)acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)-*N*-(4-(trifluorometoxi)bencil]acetamida,
- N*-(4-Cianobencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- N*-(4-(Dimetilamino)bencil)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)-*N*-fenilacetamida,
- N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2-(3-{(2R)-2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)propil}fenil)acetamida
- y,
- 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(mesitilmetil)acetamida.
15. *N*-Bencil-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
16. 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-metoxibencil)acetamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
17. 2-(3-{2-(((2R)-2-Hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4-metilbencil)acetamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
18. *N*-(4-Clorobencil)-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
19. *N*-(3,4-Diclorobencil)-2-(3-{2-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil)amino)-2-metilpropil}fenil)acetamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
20. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o sus sales, y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables, junto con excipientes y/o aditivos farmacéuticamente inocuos habituales.
21. Un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos, variaciones isotópicas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar como medicamento.
22. Un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos, variaciones isotópicas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicado el receptor β 2.

23. Un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos, variaciones isotópicas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que se seleccionan del grupo que consiste en:

• asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en 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 por causas desconocidas o no aparentes, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma profesional, asma infecciosa provocada por infección bacteriana, fúngica, por protozoos o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancias en el niño 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 patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada a EPOC, EPOC que se **caracteriza** por obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome disneico en el adulto (ARDS), exacerbación de la hiperactividad de las vías respiratorias consiguiente a tratamiento con otros fármacos y enfermedad de las vías respiratorias asociada a la hipertensión pulmonar,

• bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

• lesión pulmonar aguda,

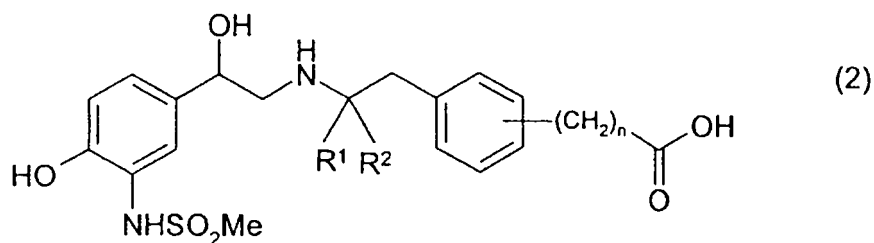
• bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro que se selecciona del grupo que consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia saculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

24. El uso de un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad de agonista de β_2 .

25. El uso de un compuesto de la fórmula (1) tal como se describe en la reivindicación 1 o sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que se seleccionan del grupo tal como se describe en la reivindicación 23.

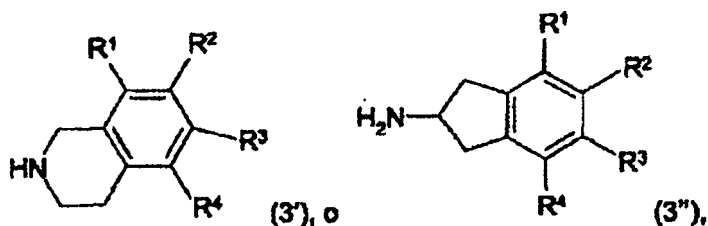
26. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo dicho proceso las etapas siguientes:

(a) acoplar un ácido de la fórmula (2):



en el que R^1 , R^2 y n son tal como se definen en la reivindicación 1,

con una amina de la fórmula $\text{NH}_2\text{-Q}^2\text{-A}$ (3),

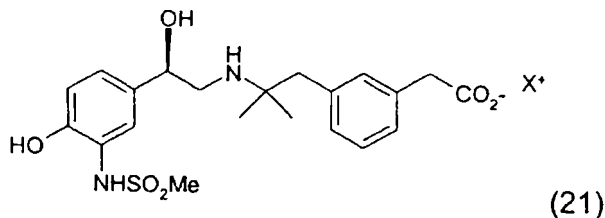


en la que R^3 a R^6 , Q^2 y A son tal como se definen en la reivindicación 1,

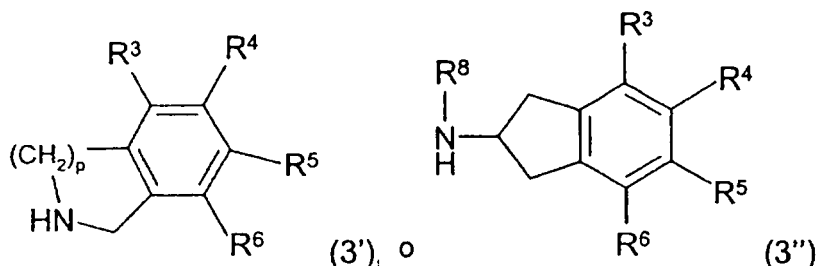
(b) aislar dicho compuesto de la fórmula (1).

27. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son metilo y n es 1, comprendiendo dicho proceso las etapas siguientes

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (21)



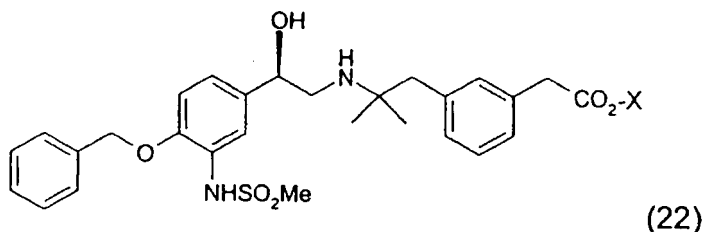
en el que X es H, Li, K o Na y potencialmente una base de amina orgánica u otra sal metálica, con una amina adecuada de la fórmula $\text{NHR}^8\text{-Q}^2\text{-A}$ (3)



en presencia de un agente de acoplamiento convencional tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o dicitclohexilcarbodiimida en un disolvente adecuado tal como piridina, dimetilformamida y dimetilacetamida, opcionalmente en presencia de una base orgánica y un aditivo para obtener dicho compuesto de la fórmula (1).

(b) aislar dicho compuesto de la fórmula (1).

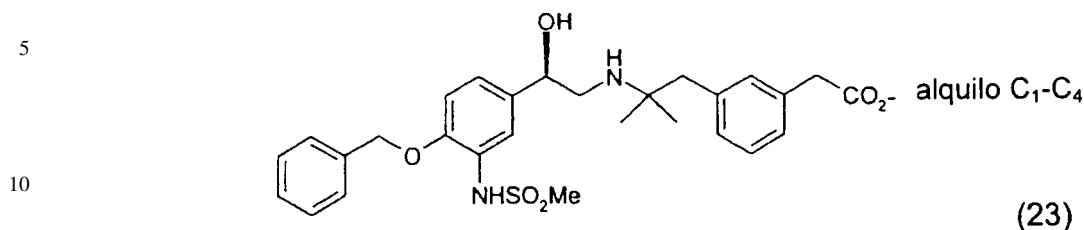
28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 27 en el que dicho compuesto de la fórmula (21) se obtiene hidrogenando un compuesto de la fórmula (22)



en el que X es H, Na, Li o K y potencialmente una amina orgánica u otras sales metálicas en presencia de un disolvente apropiado tal como metanol, IPA, THF y agua y en presencia de un catalizador adecuado tal como hidróxido de paladio sobre carbono o paladio sobre carbono.

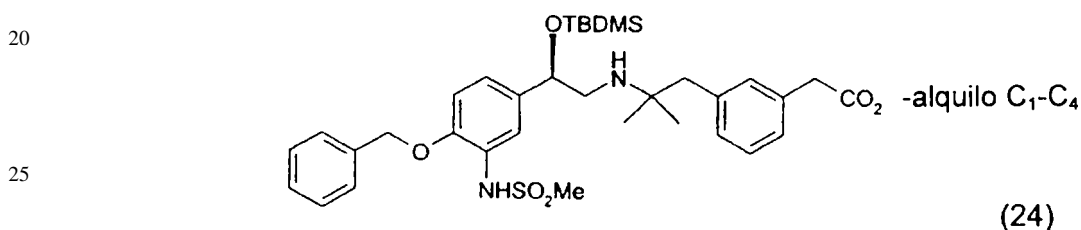
ES 2 289 691 T3

29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 28 en el que dicho compuesto de la fórmula (22) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (23)



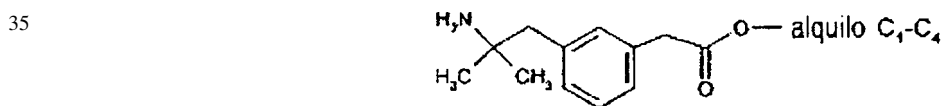
con M-OH en el que M se selecciona de Na, K o Li, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, tetrahidrofurano o dioxano.

30. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que dicho compuesto de la fórmula (23) se obtiene desprotegiendo un compuesto de la fórmula (24)

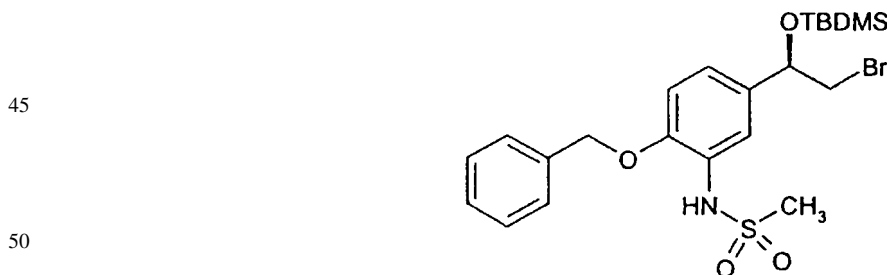


usando un agente de desprotección tal como fluoruro de tetrabutilamonio, HF o trifluorhidrato de trietilamina en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo.

31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30 en el que dicho compuesto de la fórmula (24) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



en presencia de un disolvente adecuado tal como propionitrilo, THF, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, propionitrilo, dioxano, DMF, DMSO y opcionalmente en presencia de una base tal como hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, base de Hünig o trietilamina, a una temperatura entre 50°C y 150°C durante 12 a 36 horas.

32. Combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 con otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se selecciona(n) de:

(a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína de activación de 5-lipooxigenasa (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 receptores adrenérgicos α_1 y α_2 para uso des-congestivo,

ES 2 289 691 T3

(e) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,

(f) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,

5 (g) teofilina,

(h) cromoglicato sódico,

(i) inhibidores de COX, tanto inhibidores no selectivos como selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE),

10

(j) glucocorticoesteroides orales e inhalados, tales como DAGR (agonistas disociados del receptor de corticoides),

(k) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,

15

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

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

(n) antagonistas de los receptores de quinina B₁ y B₂,

20

(o) agentes inmunosupresores,

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

25

(q) antagonistas de los receptores de taquiquina NK₁, NK₂ y NK₃,

(r) inhibidores de elastasa,

(s) agonistas del receptor de adenosina A2a,

30

(t) inhibidores de uroquinasa,

(u) compuestos que actúan sobre los receptores de dopamina, por ejemplo agonistas de D2,

35

(v) moduladores de la ruta de NF κ B, por ejemplo inhibidores de IKK,

(w) moduladores de las rutas de señalización de las citoquinas, tales como inhibidores de p38 MAP quinasa, syk quinasa o JAK quinasa,

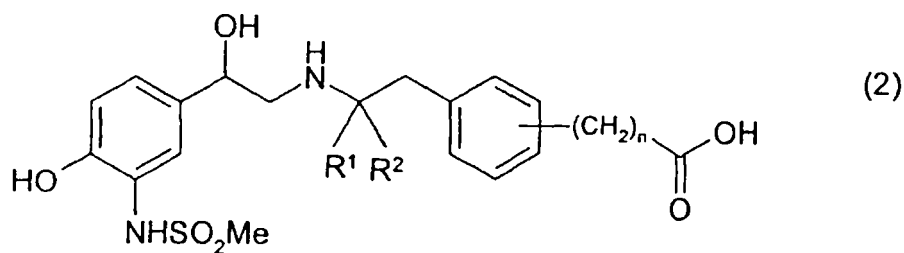
40

(x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos, e

(y) antibióticos.

33. Un compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo

45



en el que R1, R2 y N son tal como se define en la reivindicación 1.

60

65