

19



Octrooi Centrum
Nederland

11 1028086

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1028086

22 Ingediend: 21.01.2005

51 Int.Cl.:

C07C311/08 (2006.01) C07D209/44 (2006.01)
 C07D217/06 (2006.01) A61K31/18 (2006.01)
 A61K31/403 (2006.01) A61K31/435 (2006.01)
 A61P11/00 (2006.01)

30 Voorrang:
 22.03.2004 GB 0406388
 22.01.2004 EP 04290168
 09.08.2004 US 60/600259

41 Ingeschreven:
 25.07.2005 I.E. 2005/10

47 Dagtekening:
 09.05.2006

45 Uitgegeven:
 03.07.2006 I.E. 2006/07

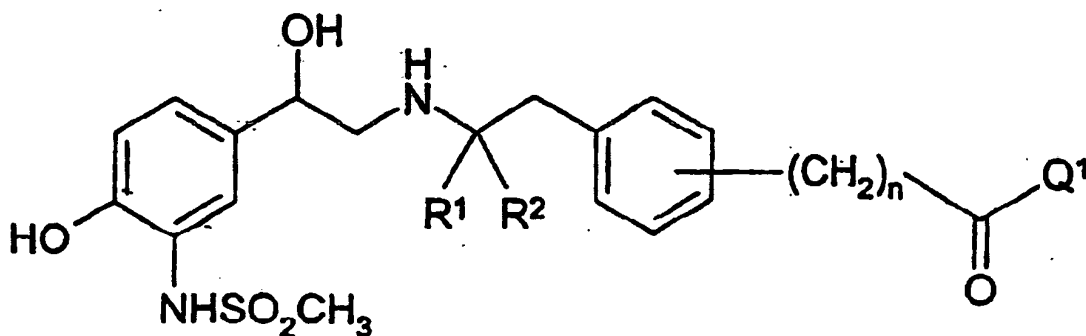
73 Octrooihouder(s):
 Pfizer Inc. te New York, New York,
 Verenigde Staten van Amerika (US).

72 Uitvinder(s):
 Alan Daniel Brown te Sandwich (GB).
 Kim James te Sandwich (GB).
 Charlotte Alice Louise Lane te
 Sandwich (GB).
 Ian Brian Moses te Sandwich (GB).
 Nicholas Murray Thomson te
 Sandwich (GB).

74 Gemachtigde:
 Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

54 Sulfonamidederivaten voor de behandeling van ziekten.

57 De uitvinding heeft betrekking op verbindingen met de formule (1). Verder heeft de uitvinding betrekking op werkwijzen voor de bereiding van tussenproducten die worden gebruikt bij de bereiding van deze verbindingen, op preparaten die deze verbindingen bevatten en op de toepassingen van dergelijke derivaten. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn nuttig bij talrijke ziekten, stoornissen en aandoeningen, met name bij ontstekings-, allergische en respiratoire ziekten, stoornissen en aandoeningen.



NL C 1028086

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).
 Octrooi Centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

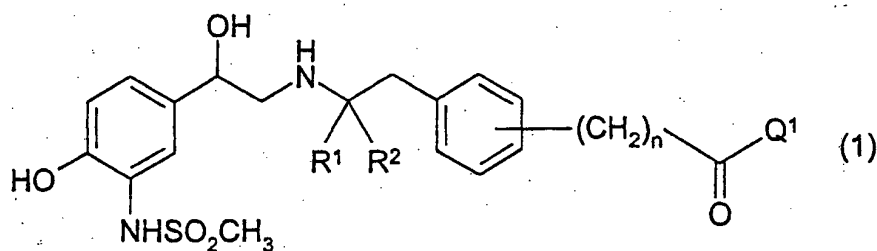
5

10

SULFONAMIDEDERIVATEN VOOR DE BEHANDELING VAN ZIEKTEN

Deze uitvinding betreft β 2-agonisten met de algemene formule:

15



20

25 waarin R^1 , R^2 , n en Q^1 de hierna gegeven betekenis hebben, en werkwijzen voor de bereiding ervan, preparaten die deze bevatten en de toepassingen van dergelijke derivaten.

Adrenoceptoren zijn leden van de grote superfamilie van receptoren die zijn gekoppeld aan G-eiwit. De subfamilie van adrenoceptoren is zelf onderverdeeld in de α - en β -subfamilies, waarbij de β -subfamilie bestaat uit ten minste 3 receptorsubtypen, β 1, β 2 en β 3. Deze receptoren vertonen differentiële expressiepatronen in weefsels van diverse systemen en organen van zoogdieren. Adrenergische β 2 (β 2)-receptoren worden voornamelijk tot expressie gebracht in gladde spiercellen (bijv. gladde spieren van de

35

vasculatuur, bronchi, uterus of darmen), terwijl adrener-
gische β 3-receptoren voornamelijk tot expressie worden ge-
bracht in vetweefsels (derhalve zouden β 3-agonisten moge-
lijk nuttig kunnen zijn bij de behandeling van obesitas en
5 diabetes) en worden de adrenergische β 1-receptoren voorna-
melijk tot expressie gebracht in hartweefsels (derhalve
worden β 1-agonisten in hoofdzaak gebruikt als hartstimu-
lantia).

Van de pathofysiologie en behandelingen van ziekten
10 van de luchtwegen is in de literatuur een uitgebreid over-
zicht gegeven (zie de referentie: Barnes, P.J., Chest,
1997, 111:2, blz. 17S-26S, en Bryan, S.A. et al., Expert
Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, blz. 25-42),
en derhalve zal hierin voor enige achtergrondinformatie
15 slechts een korte samenvatting worden opgenomen.

Glucocorticosteroiden, anti-leukotriënen, theofylli-
ne, cromonen, anticholinergica en β 2-agonisten vormen
klassen van geneesmiddelen die tegenwoordig worden ge-
bruikt voor het behandelen van allergische en niet-
20 allergische ziekten van de luchtwegen, zoals astma en
chronische obstructieve ziekte van de luchtwegen (chronic
obstructive airways disease; COPD). Richtlijnen voor de
behandeling van deze ziekten omvatten zowel kortstondig
als langdurig werkzame, geïnhaleerde β 2-agonisten. Kort-
25 stondig werkzame β 2-agonisten met een snel beginnend ef-
fect worden gebruikt voor bronchodilatatie die als "red-
ding" dient, terwijl langdurig werkzame vormen daarentegen
een verlichting van langere duur geven en daardoor worden
gebruikt als onderhoudstherapie.

30 Bronchodilatatie wordt bevorderd via agonisme van de
 β 2-adrenoceptor die in gladde spiercellen in de luchtwegen
tot expressie wordt gebracht, hetgeen resulteert in re-
laxatie en dus bronchodilatatie. Als functionele antago-
nisten kunnen β 2-agonisten dus de effecten voorkomen en
35 omkeren van alle bronchoconstrictieve stoffen, waaronder
leukotriëen D₄ (LTD₄), acetylcholine, bradykinine, prosta-
glandinen, histamine en endothelinen. Omdat β 2-receptoren

overal in de luchtwegen aanwezig zijn, kunnen de β 2-agonisten ook invloed hebben op andere typen cellen die een rol spelen bij astma. Men heeft bijvoorbeeld gerapporteerd dat β 2-agonisten mestcellen kunnen stabiliseren. De remming van de afgifte van bronchoconstrictieve stoffen kan de reden zijn dat β 2-agonisten de door allergenen, inspanning en koude lucht geïnduceerde bronchoconstrictie blokkeren. Bovendien remmen β 2-agonisten de cholinergische neurotransmissie in de menselijke luchtwegen, hetgeen kan leiden tot minder bronchoconstrictie door een cholinergische reflex.

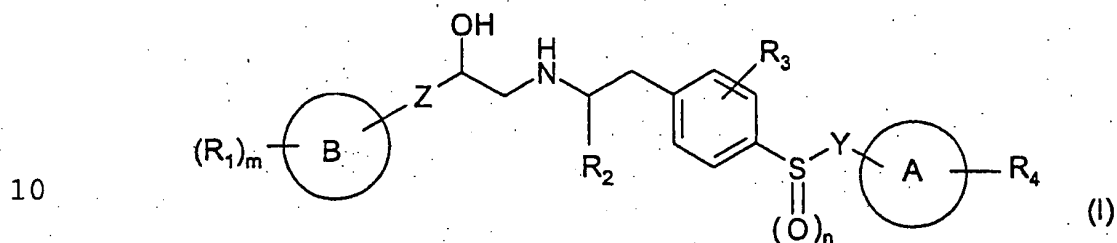
Behalve in de luchtwegen is ook vastgesteld dat de β 2-adrenoceptoren tot expressie worden gebracht in andere organen en weefsels, en dus kunnen β 2-agonisten, zoals die welke in de onderhavige uitvinding worden beschreven, toepassing vinden bij de behandeling van andere ziekten, zoals, maar niet beperkt tot die van het centrale zenuwstelsel, vroegtijdige weeën, congestieve hartinsufficiëntie, depressie, ontstekings- en allergische huidziekten, psoriasis, proliferatieve huidziekten, glaucoom, en bij aandoeningen waarbij het verlagen van de hoeveelheid maagzuur gunstig is, met name bij gastrische en peptische ulceratie.

Talrijke β 2-agonisten kennen echter een beperkte toepassing vanwege hun geringe selectiviteit of de schadelijke bijwerkingen die worden veroorzaakt door een sterke systemische blootstelling. Deze laatste worden voornamelijk bevorderd door de werking op β 2-adrenoceptoren die buiten de luchtwegen tot expressie worden gebracht (spier-tremor, tachycardie, palpitations, rusteloosheid). Derhalve bestaat behoefte aan betere middelen in deze klasse.

Er bestaat dus nog steeds behoefte aan nieuwe β 2-agonisten die een geschikt farmacologisch profiel hebben, bijvoorbeeld voor wat betreft de potentie, farmacokinetica of de duur van de werking. In dit verband betreft de onderhavige uitvinding nieuwe β 2-agonisten.

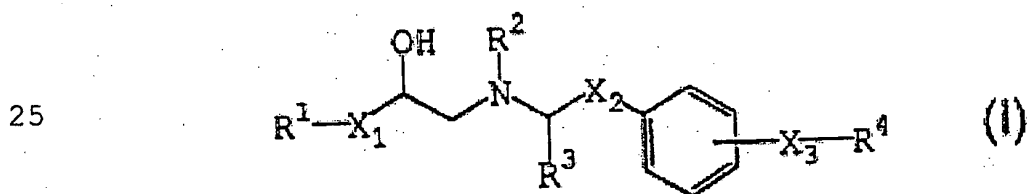
Er zijn reeds diverse sulfonamidederivaten beschreven. In WO 02/066250 worden bijvoorbeeld verbindingen beschreven die actief zijn als β_3 -agonisten, en selectief zijn ten opzichte van β_2 , met de formule:

5



15 waarin m 2 kan zijn, R_1 H, OH of $NR_5SO_2R_5$ (R_5 kan H of C_1-C_6 alkyl zijn), Z een binding kan zijn, R_2 H of C_1-C_6 -alkyl kan zijn, R_4 C_1-C_6 alkyl kan zijn, B fenyl kan zijn, Y C_1-C_6 alkyl is en A fenyl kan zijn.

20 WO 02/000622 beschrijft selectieve β_3 -agonisten met de formule:



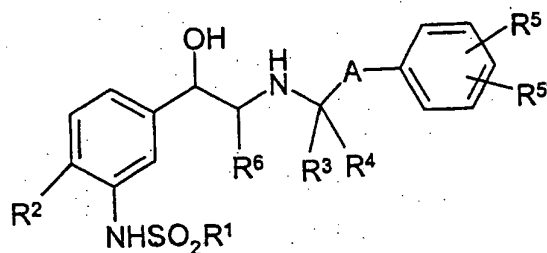
30

35 waarin R^1 fenyl kan zijn die gesubstitueerd is met hydroxy en alkylsulfonylamino, X_1 een binding kan zijn, R^2 waterstof kan zijn, R^3 waterstof of hydroxyalkyl is, X_2 CH_2 kan zijn, X_3 een binding, O of NH is en R^4 een cyclische groep is.

Andere sulfonamidederivaten worden in US 5.776.983 ook beschreven als β 3-agonisten. Deze voldoen in meer specifieke zin aan de formule:

5

10

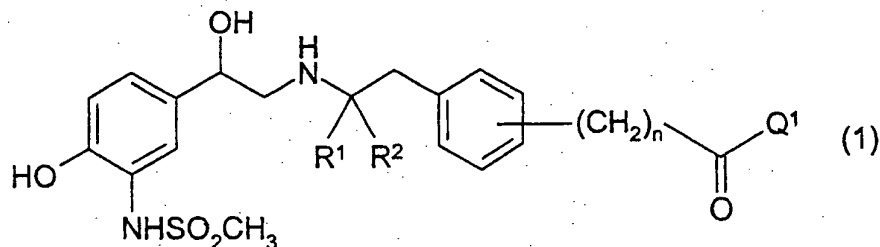


waarin R^1 CH_3 kan zijn, R^2 OH kan zijn, R^6 H kan zijn, R^3 H of alkyl kan zijn, R^4 H of alkyl kan zijn, R^5 H kan zijn, $R^{5'}$ $C(O)NR^6R^{6'}$ kan zijn, waarin R^6 en $R^{6'}$ H of lagere alkyl kunnen zijn.

Geen van de bovenstaande sulfonamidederivaten heeft echter een selectieve agonistische activiteit op β 2 laten zien, zodat deze als efficiënte geneesmiddelen zouden kunnen worden gebruikt bij de behandeling van de door β 2 veroorzaakte ziekten en/of aandoeningen, in het bijzonder allergische en niet-allergische ziekten van de luchtwegen of andere ziekten zoals die welke eerder zijn genoemd.

De onderhavige uitvinding betreft de verbindingen met de algemene formule (1):

30

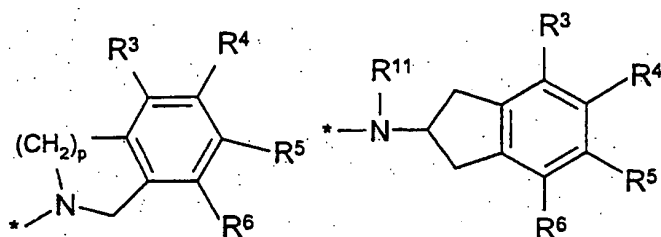


35

waarin de $(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{Q}^1$ -groep zich in de meta- of para-positie bevindt, R^1 en R^2 onafhankelijk worden gekozen uit H en $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, n 0, 1 of 2 is en Q^1 een groep is die wordt gekozen uit

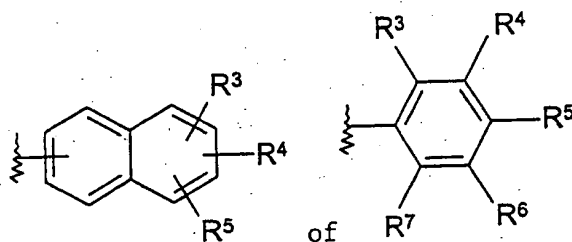
5

10



15 en een groep $\text{*}\text{-NR}^{11}\text{-Q}^2\text{-A}$, waarin p 1 of 2 is, Q^2 een $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyleen is, R^{11} H of $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl is en A pyridyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cycloalkyl is, waarbij de cycloalkyl eventueel wordt overbrugd door één of meer, bij voorkeur 1, 2, 3 of 4, koolstofatomen, tetrahydropyranyl, piperidinyll die eventueel
20 gesubstitueerd is met benzyl, tetrahydrothiopyranyl of een groep

25



30

waarin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gelijk of verschillend zijn en worden gekozen uit H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, OR^8 , SR^9 , halogeen, 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} en fe-nyl,

35 waarin R^8 $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl is en R^9 en R^{10} gelijk of verschillend zijn en worden gekozen uit H of $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, en het * het bindingspunt aan de carbonylgroep voorstelt,

of, indien van toepassing, hun farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of isomeren, tautomeren, solvaten of isotopische variaties daarvan.

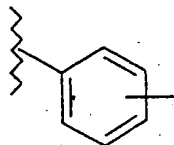
De verbindingen met de formule (1) zijn agonisten van de β_2 -receptoren, die met name nuttig zijn voor de behandeling van ziekten en/of aandoeningen waarop wordt ingegrepen door β_2 , doordat deze een uitstekende potentie laten zien, met name wanneer deze door middel van inhalatie worden toegediend.

In de bovenstaande algemene formule (1) duiden C_1-C_4 -alkyl en C_1-C_4 alkyleen een groep met rechte of vertakte keten aan die 1, 2, 3 of 4 koolstofatomen bevat. Dit geldt eveneens als deze substituenten dragen, of voorkomen als substituenten van andere groepen, bijvoorbeeld in $O-(C_1-C_4)$ alkylgroepen, $S-(C_1-C_4)$ alkylgroepen, enz.... Voorbeelden van geschikte (C_1-C_4) alkylgroepen zijn methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl.... Voorbeelden van geschikte $O-C_1-C_4$ alkylgroepen zijn methoxy, ethoxy, *n*-propyloxy, *iso*-propyloxy, *n*-butyloxy, *iso*-butyloxy, *sec*-butyloxy en *tert*-butyloxy...

De C_3-C_{10} cycloalkyl waarin tussen 2 of meer koolstofatomen eventueel een brug van één of meer koolstofatomen ligt, omvat cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl en cycloheptyl, adamantyl, bicyclo[3.1.1]heptaan, bicyclo[2.2.1]heptaan, bicyclo[2.2.2]octaan. Cycloalkylgroepen die de voorkeur verdienen zijn cyclohexyl en adamantyl.

Ten slotte duidt halogeen een halogeenatoom aan dat wordt gekozen uit de groep die bestaat uit fluor, chloor, broom en jood, en in het bijzonder uit fluor of chloor.

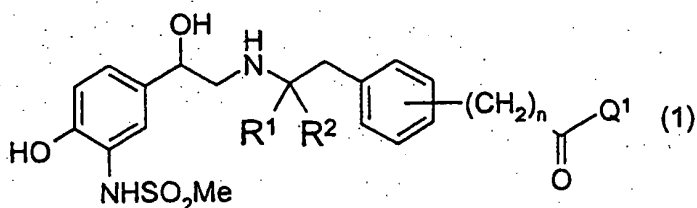
In het volgende betekent de vrije binding van de fenylgroep, zoals in de onderstaande structuur



dat de fenyl in de meta- of para-positie gesubstitueerd kan zijn.

De verbindingen met de formule (1)

5

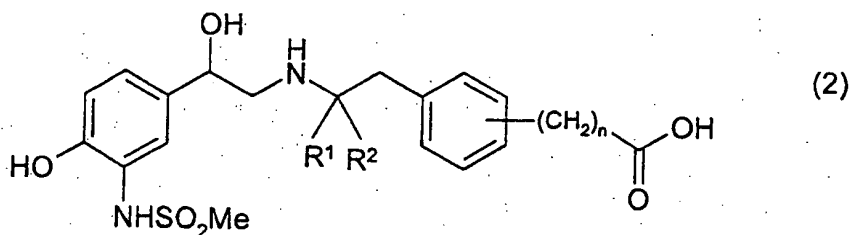


10

kunnen worden bereid met behulp van gebruikelijke procedures, zoals door middel van de volgende illustratieve werkwijzen waarin R^1 , R^2 , Q^1 en n de te voren voor de verbindingen met de formule (1) gegeven betekenis hebben, tenzij anderszins wordt aangegeven.

De amidederivaten met de formule (1) kunnen worden bereid door koppelen van een zuur met de formule (2) of een zout daarvan

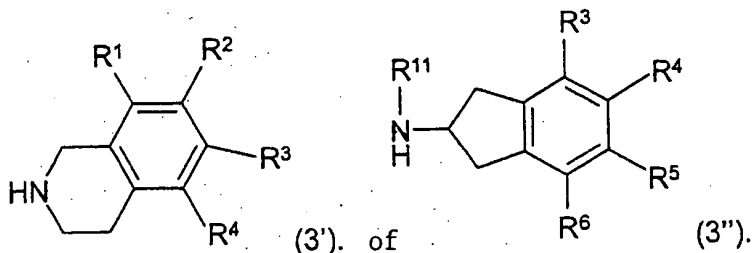
25



30

met een amine met de formule $NHR^{11}-Q^2-A$ (3),

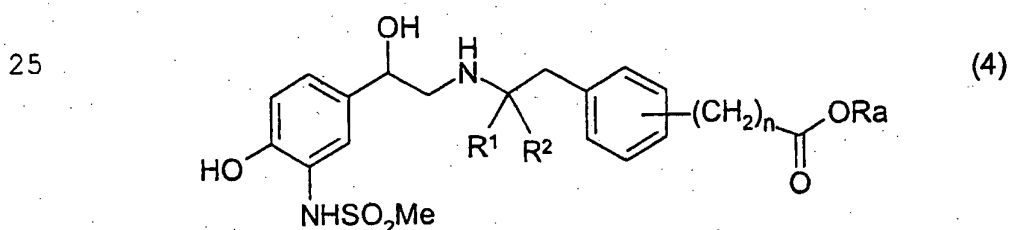
35



De koppeling wordt in het algemeen uitgevoerd in een overmaat van het amine als zurreceptor, met een gebruikelijk koppelingsmiddel (bijv. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide), eventueel in aanwezigheid van een katalysator (bijv. 1-hydroxybenzotriazoolhydraat of 1-hydroxy-7-azabenzotriazool), en eventueel in aanwezigheid van een tertiaire aminebase (bijv. N-methylmorpholine, triethylamine of diisopropylethylamine). De reactie kan worden ondernomen in een geschikt oplosmiddel zoals pyridine, dimethylformamide, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dichloormethaan of ethylacetaat, en bij een temperatuur tussen 10°C en 40°C (kamertemperatuur) gedurende een periode van 1-24 uur.

Het amine (3), (3') of (3'') is commercieel verkrijgbaar of kan worden bereid door middel van gebruikelijke werkwijzen die voor een deskundige bekend zijn (bijv. reductie, oxidatie, alkylering, koppeling door middel van een overgangsmetaal, bescherming, ontscherming, enz....) uit een commercieel verkrijgbaar materiaal.

Het zuur met de formule (2) kan worden bereid uit de overeenkomstige ester met de formule (4):



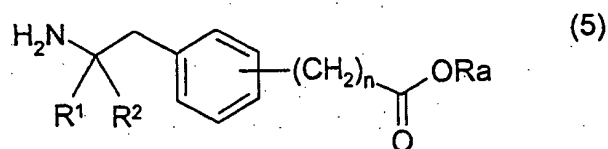
30

waarin Ra een geschikte beschermende groep voor een zuur is, bij voorkeur een (C₁-C₄)alkylgroep, die omvat, maar niet beperkt is tot, methyl en ethyl, volgens een werkwijze die bekend is voor een deskundige, waarbij een zuur uit een ester wordt bereid zonder de rest van het molecuul te wijzigen. De ester kan bijvoorbeeld worden gehydrolyseerd

door behandeling met zuur of base in water (bijv. zout-
 zuur, kaliumhydroxide, natriumhydroxide of lithiumhydroxi-
 de), eventueel in aanwezigheid van een oplosmiddel of een
 oplosmiddelmengsel (bijv. water, propionitril, 1,4-
 5 dioxaan, tetrahydrofuran/water), en bij een temperatuur
 tussen 20°C en 100°C gedurende een periode van 1 tot 40
 uur.

De ester met de formule (4) kan worden bereid door
 reactie van een amine met de formule (5):

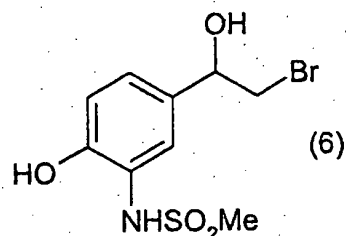
10



15

waarin Ra en n de tevoren gegeven betekenis hebben, met
 een bromide met de formule (6):

20

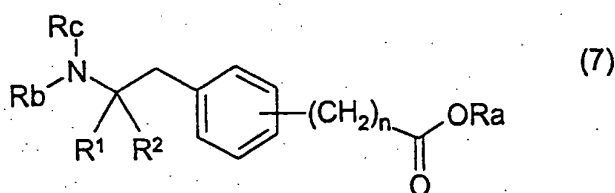


25

In een typische procedure wordt het amine met de for-
 mule (5) in reactie gebracht met een bromide met de formu-
 30 le (6), eventueel in aanwezigheid van een oplosmiddel of
 een oplosmiddelmengsel (bijv. dimethylsulfoxide, toluen,
N,N-dimethylformamide, propionitril, acetonitril), eventue-
 eel in aanwezigheid van een geschikte base (bijv.
 triethylamine, diisopropylethylamine, kaliumcarbonaat, ka-
 35 liumwaterstofcarbonaat) bij een temperatuur tussen 80°C en
 120°C, gedurende 12 tot 48 uur.

Het bromide met de formule (6) kan worden bereid volgens de werkwijze van WO 02/06258 (blz.36, voorbeeld 14a).

Het amine met de formule (5), waarin R_1 Me is en R_2 H is, kan worden bereid als de (*R*)- of de (*S*)-enantiomeer uit het overeenkomstige beschermde amine met de formule (7):

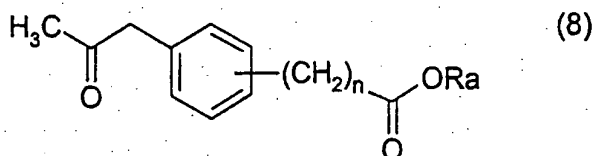


15

waarin Ra en n de tevoren gegeven betekenis hebben en Rb en Rc geschikte substituenten voorstellen, zodat HNRbRc een chiraal amine is (Rb kan bijvoorbeeld waterstof zijn en Rc kan α -methylbenzyl zijn), met dien verstande, dat de bindingen tussen N en Rb en N en Rc gemakkelijk kunnen worden gesplitst, hetgeen het vrije amine met de formule (5) geeft met behulp van standaardmethodologie voor het afsplitsen van beschermende groepen voor stikstof, zoals die welke worden aangetroffen in het handboek van T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

25 Het amine met de formule (7) kan worden bereid als een enkele diastereomeer door reactie van een amine met de formule HNRbRc met een keton met de formule (8):

30



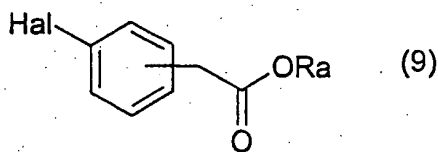
35

waarin Ra, Rb, Rc en n de tevoren gegeven betekenis hebben.

In een typische procedure leidt de reactie van het keton met de formule (8) met het amine met de formule HNR-
 5 bRc tot een chiraal tussenproduct dat op zijn beurt wordt gereduceerd door een geschikt reductiemiddel (bijv. natriumcyanoboorhydride met de formule NaCNBH₃, of natriumtriacetoxyboorhydride met de formule Na(OAc)₃BH), eventueel in aanwezigheid van een droogmiddel (bijv. molzeven, magnesiumsulfaat) en eventueel in aanwezigheid van een zure katalysator (bijv. azijnzuur), hetgeen het amine met de formule (7) als een mengsel van diastereomeren geeft. De reactie wordt in het algemeen gedaan in een oplosmiddel zoals tetrahydrofuran of dichloormethaan bij een temperatuur
 10 tussen 20°C en 80°C, gedurende 3 tot 72 uur. Het ontstane product wordt vervolgens omgezet in het hydrochloridezout en selectief gekristalliseerd uit een geschikt oplosmiddel of oplosmiddelmengsel (bijv. isopropanol, ethanol, methanol, diisopropylether of diisopropylether/methanol), hetgeen (7) als een enkele diastereomeer geeft.
 20

Het keton met de formule (8), waarin n=1, kan worden bereid door een koppeling door middel van palladium van een arylhalogenide met de formule (9):

25



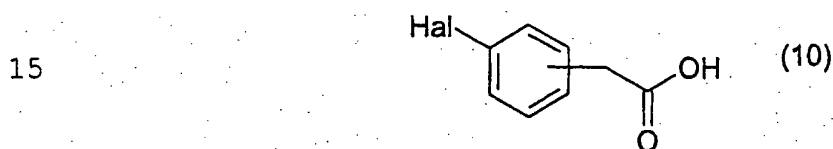
30

waarin Ra de tevoren gegeven betekenis heeft en Hal een halogeenaatoom voorstelt, dat omvat, maar niet beperkt is tot broom en jood, met een enolaat of een enolaatequivalent.
 35

In een typische procedure wordt het arylhalogenide met de formule (9) in reactie gebracht met een tinenolaat

dat in situ wordt gegeneerd door behandeling van isoprenylacetaat met tri-n-butyltinmethoxide met de formule Bu_3SnOMe in aanwezigheid van een geschikte palladiumkatalysator (palladiumacetaat/tri-ortho-tolyfosfine met de
5 formule $Pd(OAc)_2/P(o-tol)_3$) in een niet-polair oplosmiddel (bijv. toluen, benzeen, hexaan). Bij voorkeur wordt de reactie uitgevoerd bij een temperatuur tussen $80^\circ C$ en $110^\circ C$, gedurende 6 tot 16 uur.

Het arylhalogenide met de formule (9) kan worden ver-
10 kregen door verestering van het overeenkomstige zuur met de formule (10):



20

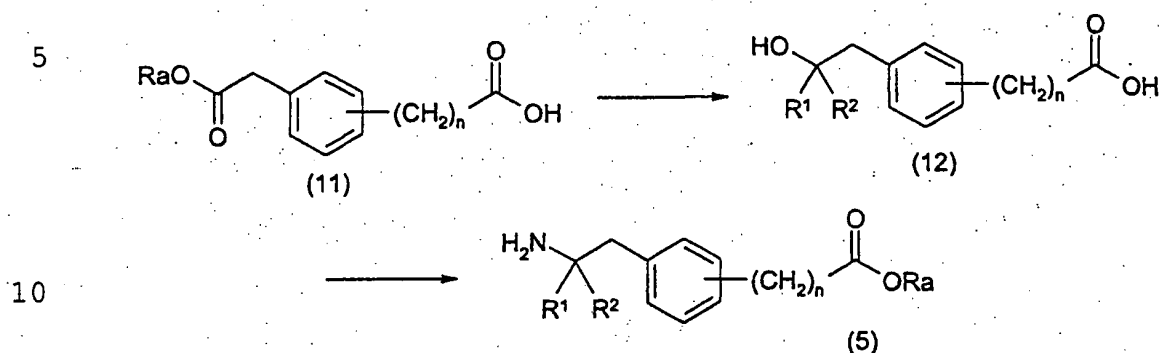
waarin Hal de tevoren gegeven betekenis heeft, volgens een werkwijze die voor de deskundige bekend is, waarbij een ester uit een zuur wordt bereid zonder de rest van het mo-
25 lecuul te wijzigen.

In een typische procedure wordt het zuur met de formule (10) in reactie gebracht met een alcoholisch oplos-
middel met de formule $RaOH$, waarin Ra de tevoren gegeven betekenis heeft, in aanwezigheid van een zuur zoals water-
30 stofchloride bij een temperatuur tussen $10^\circ C$ en $40^\circ C$ (kamertemperatuur), gedurende 8 tot 16 uur.

Het zuur met de formule (10) is een commercieel product.

Het amine met de formule (5), waarin $R^1 = R^2 = \text{alkyl}$,
35 kan worden bereid volgens het volgende schema:

Schema 1



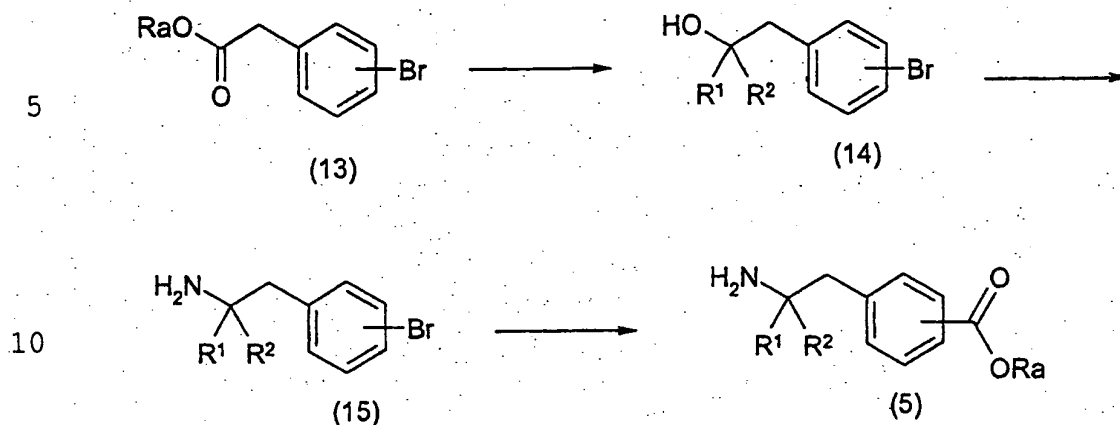
waarin R^1 , R^2 en Ra de tevoren gegeven betekenis hebben.

In een typische procedure wordt de ester met de formule (11) in reactie gebracht met een "geactiveerde" alkyl (een organometaalalkyl zoals R^2MgBr , R^2MgCl of R^2Li), hetgeen de overeenkomstige tertiaire alcohol met de formule (12) geeft, waarbij de hierboven beschreven werkwijze wordt gebruikt.

De tertiaire alcohol met de formule (12) wordt vervolgens behandeld met een alkylnitril (bijv. acetonitril, chlooracetonitril) in aanwezigheid van een zuur (bijv. zwavelzuur, azijnzuur), hetgeen een beschermd tussenproduct geeft dat op zijn beurt wordt gesplitst met behulp van standaardmethodologie voor het afsplitsen van een beschermende groep voor stikstof, zoals die welke in de handboeken wordt genoemd. Het ontstane aminozuur wordt vervolgens veresterd met de hierin beschreven werkwijze, hetgeen het amine met de formule (5) geeft.

Als alternatief kan het amine met de formule (5), waarin $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl en $n = 0$, worden bereid volgens het volgende schema:

Schema 2



15

waarin R^1 , R^2 en Ra de tevoren gegeven betekenis hebben.

In een typische procedure wordt de ester met de formule (13) in reactie gebracht met een "geactiveerde" alkyl (een organometaalalkyl zoals R^2MgBr , R^2MgCl of R^2Li), hetgeen de overeenkomstige tertiaire alcohol met de formule (14) geeft, waarbij de hierboven beschreven werkwijze wordt gebruikt.

20

De tertiaire alcohol met de formule (14) wordt vervolgens behandeld met een alkylnitril (bijv. acetonitril, chlooracetonitril) in aanwezigheid van een zuur (bijv. zwavelzuur, azijnzuur), hetgeen een beschermd tussenproduct geeft dat op zijn beurt wordt gesplitst met behulp van standaardmethodologie voor het afsplitsen van een beschermende groep voor stikstof, zoals die welke in de handboeken wordt genoemd, hetgeen het broomamine (15) geeft.

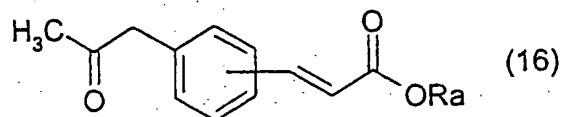
30

Het ontstane broomamine (15) wordt behandeld met een geschikte palladiumkatalysator (bijv. [1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen]dichloorpalladium (II)) onder een atmosfeer van koolstofmonoxide met RaOH als oplosmiddel (bijv. MeOH, EtOH) en bij een verhoogde temperatuur (100°C) en druk (100 psi), hetgeen de ester met de formule (5) geeft.

35

Het keton met de formule (8), waarin $n=2$, kan worden bereid door reductie van een alkeen met de formule (16):

5

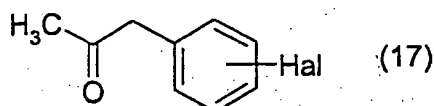


10

In een typische procedure wordt een oplossing van het olefine met de formule (16) in een geschikt oplosmiddel (bijv. methanol, ethanol, ethylacetaat) behandeld met een palladiumkatalysator (bijv. 10 % palladium-op-houtskool) en geroerd onder een atmosfeer van waterstof, eventueel bij een verhoogde druk (bijv. 60 psi), bij een temperatuur tussen kamertemperatuur en 60°C gedurende 8-24 uur.

Het alkeen met de formule (16) kan worden bereid door een koppeling met behulp van palladium van een geactiveerd olefine met een arylhalogenide met de formule (17):

25



30

In een typische procedure wordt het arylhalogenide (17) gekoppeld met een vinylester (bijv. methylacrylaat) in aanwezigheid van een geschikte palladiumkatalysator (bijv. tetrakis(trifenylfosfine)palladium(0) met de formule $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, palladiumacetaat/tri-ortho-tolylfosfine met de formule $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$ of (difenylfosfino)ferrocenylpalladiumchloride met de formule dppf-PdCl_2) in een geschikt oplosmiddel (bijv. acetonitril, N,N-dimethyl-

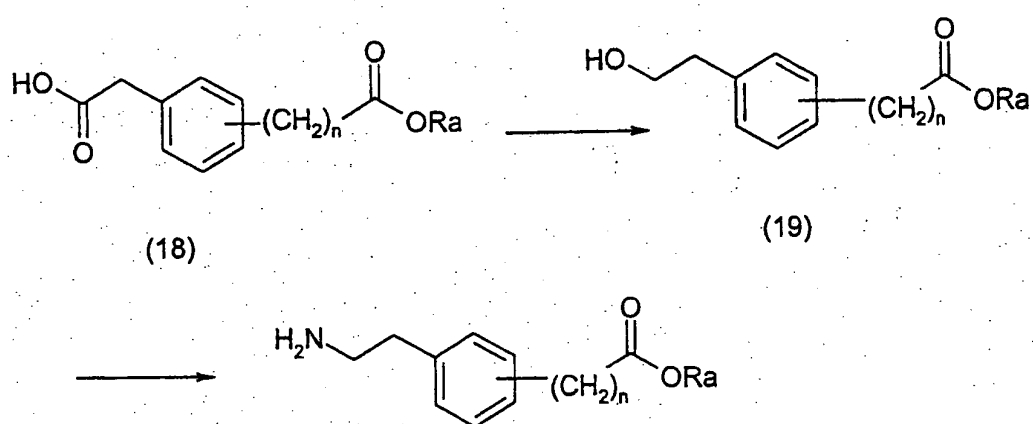
35

formamide, toluen), eventueel in aanwezigheid van een basis zoals triethylamine, bij een temperatuur tussen 40°C en 110°C, gedurende 8 tot 24 uur.

Het keton met de formule (17) is een commercieel product.

Het amine met de formule (5), waarin R¹ en R² beide H zijn, kan worden bereid volgens het volgende schema:

Schema 3



25 waarin R¹, R² en Ra de tevoren gegeven betekenis hebben.

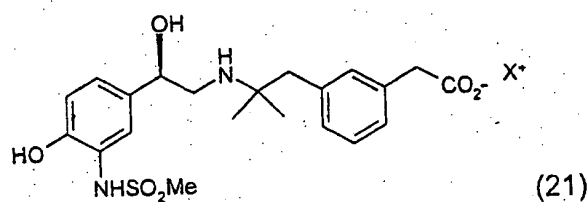
In een typische procedure wordt het zuur met de formule (18) bij voorkeur gereduceerd tot de overeenkomstige alcohol (19) in aanwezigheid van de ester. Dit kan worden uitgevoerd door de vorming van het acylimidazool of een gemengd anhydride en vervolgens reductie met natriumborhydride of een ander geschikt reductiemiddel.

30 De primaire alcohol met de formule (19) wordt vervolgens omgezet in een vertrekkende groep zoals een mesylaat, tosylaat, bromide of jodide, en deze wordt verdrongen door een geschikt amine als nucleofiel. Het voorkeursnucleofiel is een azide-ion dat vervolgens kan worden gereduceerd tot het primaire amine via hydrogenering of met behulp van

trifenylfosfine. Alternatieve nucleofielen zouden ammoniak of alkylaminen zoals benzylamine of allylamine kunnen omvatten, waarna vervolgens afsplitsing van de alkylgroep het amine verschaft.

- 5 In een typische procedure kunnen de verbindingen met de formule (I), waarin R^1 en R^2 beide methyl zijn en n 1 is, worden bereid door in reactie brengen van een verbinding met de formule (21)

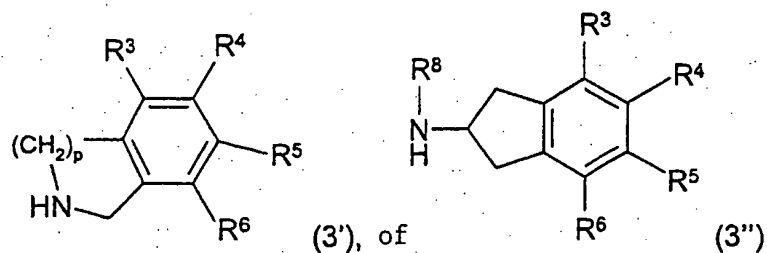
10



15

- 20 waarin X is H, Li, K of Na, en een organische aminebase of een ander metaalzout, met een geschikt amine met de formule NHR^8-Q^2-A (3)

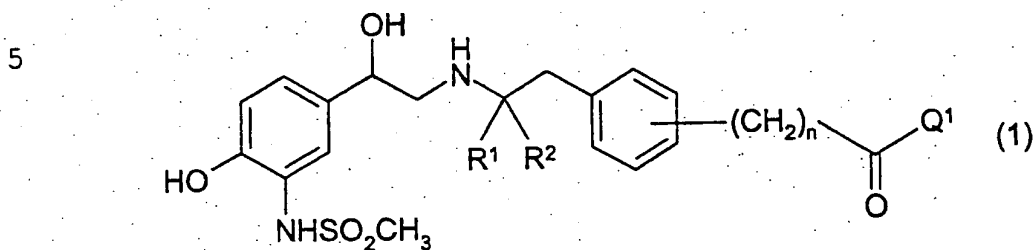
25



30

- 35 in aanwezigheid van een gebruikelijk koppelingsmiddel zoals 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of dicyclohexylcarbodiimide in een geschikt oplosmiddel zoals pyridine, dimethylformamide en dimethylacetamide, eventueel in aanwezigheid van een organische base (zoals Hunig's base) en een additief (zoals 1-

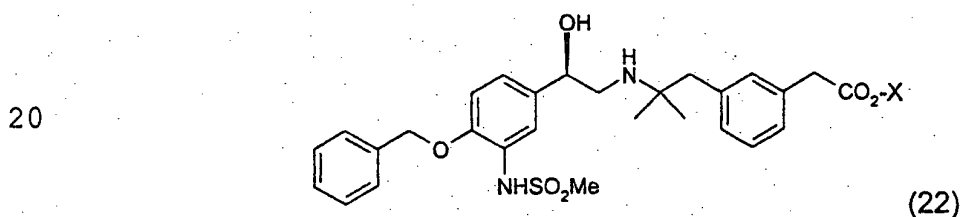
hydroxybenzotriazool), waarbij een verbinding met de formule (1) wordt verkregen:



10

waarin R^1 en R^2 methyl zijn en n 1 is.

De verbinding met de formule (21) kan worden verkregen door hydrogenering van een verbinding met de formule (22)

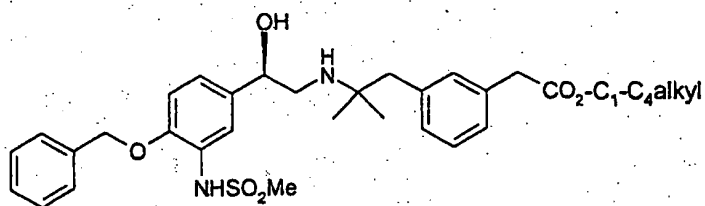


25

waarin X H, Na, Li of K is, en eventueel een organisch amine of andere metaalzouten in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals methanol, IPA, THF en water, en in aanwezigheid van een geschikte katalysator zoals palladiumhydroxide-op-koolstof of palladium-op-koolstof.

De verbinding met de formule (22) kan worden verkregen door in reactie brengen van een verbinding met de formule (23)

35



(23)

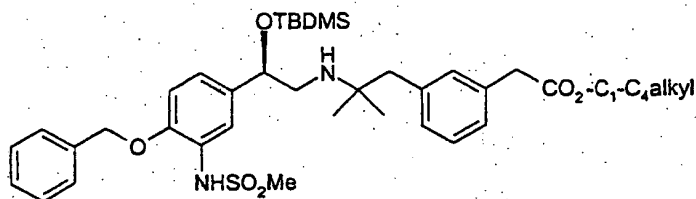
5

met M-OH, waarbij M wordt gekozen uit Li, Na of K, eventueel in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals propionitril, tetrahydrofuran of dioxaan, en bij voorkeur propionitril.

10

De verbinding met de formule (23) kan worden verkregen door ontschermen van een verbinding met de formule (24)

15



,(24)

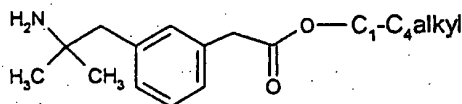
20

met een ontschermingsmiddel zoals tetrabutylammoniumfluoride, HF of triethylaminetrihydrofluoride in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals propionitril.

25

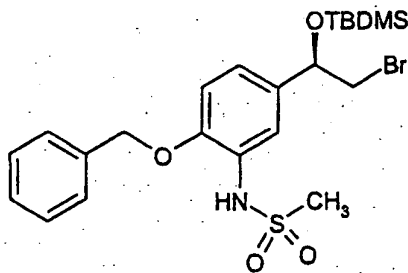
De verbinding met de formule (24) kan worden verkregen door in reactie brengen van een verbinding met de formule

30



35

met een verbinding met de formule



10 in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals propionitril, THF, toluen, ethylacetaat, acetonitril, propionitril, dioxaan, DMF, DMSO, en eventueel in aanwezigheid van een base zoals natriumwaterstofcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat, Hunig's base of triethylamine, bij een temperatuur tussen 50°C en 150°C gedurende 12 tot 36 uur.

15 Voor sommige stappen van de hierboven beschreven werkwijze voor de bereiding van de verbindingen met de formule (1) kan het nodig zijn om mogelijk reactieve functies te beschermen die men niet wenst te laten reageren, en de beschermende groepen vervolgens af te splitsen. In een dergelijk geval kan elke verenigbare beschermende groep worden gebruikt. In het bijzonder kunnen beschermings- en ontschermingswerkwijzen worden gebruikt zoals die welke worden beschreven door T.W. GREENE (*Protective*
20 *Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981), of door P.J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

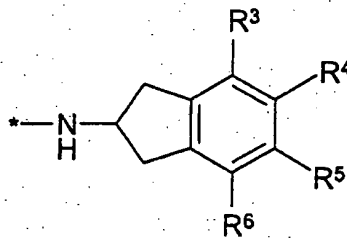
Alle bovenstaande reacties en de bereidingen van nieuwe uitgangsmaterialen die in de voorafgaande werkwijzen worden gebruikt, zijn gebruikelijke, en geschikte reagentia en reactiecondities voor hun uitvoering of bereiding, alsmede procedures voor het isoleren van gewenste producten zullen bekend zijn voor de deskundigen, waarbij wordt verwezen naar precedenteren uit de literatuur en de
35 voorbeelden en bereidingen hiertoe.

Ook kunnen de verbindingen met de formule (1), alsmede tussenproducten voor de bereiding daarvan, worden ge-

zuiverd volgens diverse bekende werkwijzen, zoals bijvoorbeeld kristallisatie of chromatografie.

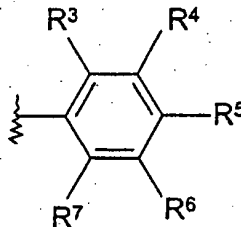
Bij voorkeur is Q^1 een groep $*-NH-Q^2-A$, waarin Q^2 is CH_2 en A is cyclohexyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl die eventueel gesubstitueerd is met benzyl, of naftyl.

Bij voorkeur is Q^1



15 waarin R^3 , R^4 , R^5 en R^6 H zijn.

Bij voorkeur is Q^1 een groep $*-NH-Q^2-A$, waarin Q^2 een C_1-C_4 alkyleen is en A een groep

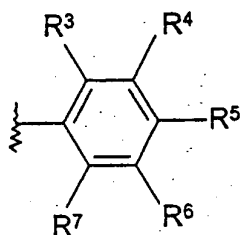


25 is,

waarin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gelijk of verschillend zijn en worden gekozen uit H, C_1-C_4 alkyl, OR^8 , SR^9 , CN, halogeen, CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ en fenyl, met dien verstande, dat ten minste 2 van R^3 tot en met R^7 gelijk zijn aan H,

waarin R^8 C_1-C_4 alkyl is en R^9 en R^{10} gelijk of verschillend zijn en worden gekozen uit H of C_1-C_4 alkyl.

35 Liever is Q^1 een groep $*-NH-Q^2-A$, waarin Q^2 een $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ is, en bij voorkeur $-CH_2-$ is, en A een groep

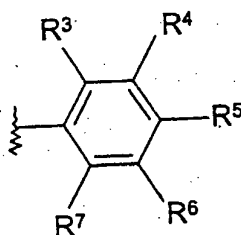


5

is,

waarin R³, R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gelijk of verschillend zijn en
 10 worden gekozen uit H, CH₃, OCH₂-CH₃, SCH₃, halogeen, CF₃,
 OCF₃, fenyl, dimethylamino, CN, tert-butyl, met dien ver-
 stande, dat ten minste 2 van R³ tot en met R⁷ gelijk zijn
 aan H.

Liever is Q¹ een groep *-NH-Q²-A, waarin Q² een -CH₂-,
 15 -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- is, en bij voorkeur -CH₂- is en A een
 groep



20

is,

waarin R³, R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ gelijk of verschillend zijn en
 25 worden gekozen uit H, CH₃, Cl, F, CF₃, met dien verstande,
 dat ten minste 2 van R³ tot en met R⁷ gelijk zijn aan H.

In de bovenstaande groepen van verbindingen verdienen
 de volgende substituenten met name de voorkeur:

R¹ is H of C₁-C₄ alkyl en R² is C₁-C₄ alkyl. Liever is
 30 R¹ H of CH₃ en is R² CH₃.

n is 1, 2 of 3. Liever is n 1.

R¹ is H en R² is CH₃ en n is 1.

R¹ is CH₃, R² is CH₃ en n is 1.

35

De verbindingen met de formule (1) zoals beschreven
 in het gedeelte met de voorbeelden hierna, verdienen bij-
 zondere voorkeur, dat wil zeggen:

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

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

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

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

(5) 2-(3-{2-[(*2R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-
15 (3-methoxybenzyl)acetamide,

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

20 2-(3-{2-[(*2R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-
(2-methylbenzyl)acetamide,

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

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

(10) *N*-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-
30 methylpropyl}phenyl)acetamide,

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

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

N-(2-Chloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

5 *N*-(3-Chloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

(15) *N*-(4-Fluorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

10 *N*-(2,4-Dichloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

15 *N*-(3,4-Chloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

N-(4-*tert*-Butylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

20 *N*-(2-Chloor-6-fluorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

(20) *N*-(2,3-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

25 *N*-(3,5-Dichloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

30 *N*-(3,5-bis(Trifluormethyl)benzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

35 *N*-(2,5-Dichloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]propyl}fenyl)aceetamide,

(25) 2-(3-{2-[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-2-methylpropyl} phenyl)-N-(2-fenylethyl) acetamide,

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

N-(2,3-Dichloorbenzyl)-2-(3-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-propyl} phenyl) acetamide,

10 N-(2,4-Dichloor-6-methylbenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-2-methylpropyl} phenyl) acetamide,

N-(Cyclohexylmethyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-2-
15 methylpropyl} phenyl) acetamide,

(30) N-(2-Chloor-6-methylbenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-2-methylpropyl} phenyl) acetamide,

N-(2-Ethoxybenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hydroxy-2-
20 {4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-propyl} phenyl) acetamide,

N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-propyl} phenyl) acetamide,

25 N-(3,4-Dichloorbenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-propyl} phenyl) acetamide,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-
[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino] propyl} phenyl)-N-
30 (3-fenylpropyl) acetamide,

(35) N-(Cyclohexylmethyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino]-propyl} phenyl) acetamide,

N-(2-Chloor-6-fluorbenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-
35 hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] phenyl} ethyl) amino] propyl} phenyl) acetamide,

N-(2-Chloor-4-fluorbenzyl)-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

5 *N*-(3,5-Dichloorbenzyl)-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl)-*N*-[4-(trifluormethyl) benzyl] acetamide,
 10 (40) *N*-(2,5-Dichloorbenzyl)-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

N-[4-Fluor-2-(trifluormethyl) benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,
 15

N-[4-Fluor-3-(trifluormethyl) benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

20 *N*-[2-Fluor-4-(trifluormethyl) benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

N-[2,4-Dichloor-6-methylbenzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

25 (45) *N*-[4-Chloor-3-(trifluormethyl) benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

30 *N*-[2-Chloor-5-(trifluormethyl) benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

N-[3,5-bis(Trifluormethyl) benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

35 *N*-[3-Fluor-5-(trifluormethyl) benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

N-(3,4-Dichloorbenzyl)-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

(50) *N*-[2-Chloor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

N-[4-Chloor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

10 *N*-[3,5-bis(Trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

N-[3-Fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

15 *N*-[2-Fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

(55) *N*-[4-Fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

N-[4-Fluor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

25 2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]propyl}fenyl)-*N*-(2-methoxybenzyl)aceetamide,

N-(2-Ethoxybenzyl)-2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]propyl}fenyl)aceetamide,

30 *N*-Benzyl-2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]propyl}fenyl)aceetamide,

(60) 2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]propyl}fenyl)-*N*-(3-fenylpropyl)aceetamide,

N-(2,3-Dihydro-1H-indeén-2-yl)-2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)-ethyl)amino)propyl)fenyl)aceetamide,

5 2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)propyl)fenyl)-*N*-(2-methoxybenzyl)aceetamide,

N-Benzyl-2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)propyl)fenyl)-aceetamide,

10 2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)propyl)fenyl)-*N*-(2-fenylethyl)aceetamide,

(65) 2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)propyl)fenyl)-*N*-
15 (mesitylmethyl)aceetamide,

2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)propyl)fenyl)-*N*-(2,3,6-trichloorbenzyl)aceetamide,

20 2-(3-((2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)-*N*-[3-(trifluormethyl)benzyl]aceetamide,

N-(2,3-Dichloorbenzyl)-2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)propyl)fenyl)aceetamide,

25 *N*-(3-Chloor-4-methylbenzyl)-2-(3-((2*R*)-2-((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)-ethyl)amino)propyl)fenyl)aceetamide,

(70) 2-(3-((2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)-*N*-[2-
30 (methylthio)benzyl]aceetamide,

2-(3-((2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)-*N*-[4-(methylthio)benzyl]aceetamide,

35 2-(3-((2-((2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)-*N*-(tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)aceetamide,

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

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-
5 [(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]propyl}phenyl)-*N*-(1-naftylmethyl)acetamide,

(75) 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]propyl}phenyl)-*N*-(pyridine-2-ylmethyl)acetamide,

10 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]propyl}phenyl)-*N*-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]acetamide,

N-(4-Cyanobenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-
15 propyl}phenyl)acetamide,

N-(4-Dimethylamino)benzyl]-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-ethyl)amino]propyl}phenyl)acetamide,

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-
20 [(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]propyl}phenyl)-*N*-phenylacetamide,

(80) *N*-(1-Benzylpiperidine-4-yl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-ethyl)amino]propyl}phenyl)acetamide en

25 (81) 2-(3-{(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-
[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(mesitylmethyl)acetamide.

30

35

Volgens een aspect van de onderhavige uitvinding verdienen de verbindingen met de formule (I), waarin de $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ -groep zich in de meta-positie bevindt, in het algemeen de voorkeur.

5 Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met de formule (1) omvatten de zuuradditie- en basezouten daarvan.

Geschikte zuuradditiezouten worden gevormd uit zuren die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de
 10 acetaat-, aspartaat-, benzoaat-, besylaat-, bicarbonaat-/carbonaat-, bisulfaat-/sulfaat-, boraat-, camsylaat-, citraat-, edisylaat-, esylaat-, formiaat-, fumarfaat-, gluceptaat-, gluconaat-, glucuronaat-, hexafluorfosfaat-, hibenzaat-, hydrochloride-/chloride-, hydrobromide-
 15 /bromide-, hydrojodide-/jodide-, isethionaat-, lactaat-, malaat-, maleaat-, malonaat-, mesylaat-, methylsulfaat-, naftylaat-, 2-napsylaat-, nicotinaat-, nitraat-, orotaat-, oxalaat-, palmitaat-, pamoaat-, fosfaat-/waterstoffosfaat-/diwaterstoffosfaat-, saccharaat-, stearaat-, succinaat-,
 20 tartraat-, tosylaat-, trifluoracetaat- en xinafoatzouten.

Geschikte basezouten worden gevormd uit basen die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de aluminium-, arginine-, benzathine-, calcium-, choline-, diethylamine-, diolamine-, glycine-, lysine-, magnesium-,
 25 meglumine-, olamine-, kalium-, natrium-, tromethamine- en zinkzouten.

Hemizouten van zuren en basen kunnen ook worden gevormd, bijvoorbeeld hemisulfaat- en hemicalciumzouten.

Zie voor een overzicht van geschikte zouten: "Hand-
 30 book of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" door Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Duitsland, 2002).

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van verbindingen met de formule (1) kunnen worden bereid door één of meer
 35 van deze drie werkwijzen:

- (i) door in reactie brengen van de verbinding met formule (1) met het gewenste zuur of de gewenste base,
- (ii) door verwijderen van een ten opzichte van zuur of base labiele beschermende groep uit een geschikte precursor van de verbinding met de formule (1), of door de ringopening van een geschikte cyclische precursor, bijvoorbeeld een lacton of lactam, met het gewenste zuur of de gewenste base of
- (iii) door omzetten van het ene zout van de verbinding met de formule (1) in het andere door reactie met een geschikt zuur of een geschikte base of door middel van een kolom met een geschikte ionenwisselaar.

De drie reacties worden alle typisch in oplossing uitgevoerd. Het ontstane zout kan neerslaan en worden verzameld door filtratie of worden verkregen door afdamping van het oplosmiddel. De mate van ionisatie in het ontstane zout kan variëren van volledig geïoniseerd tot bijna niet geïoniseerd.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen zowel in ongesolvateerde als gesolvateerde vorm bestaan. De uitdrukking "solvaat" wordt hierin gebruikt ter omschrijving van een moleculair complex dat bestaat uit de verbinding van de onderhavige uitvinding en een stoichiometrische hoeveelheid van één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelmoleculen, bijvoorbeeld ethanol. De uitdrukking "hydraat" wordt gebruikt wanneer het oplosmiddel water is.

Vervat in de strekking van de onderhavige uitvinding zijn complexen zoals clathraten, insluitingscomplexen van geneesmiddel-gastheer waarin, in tegenstelling tot de voornoemde solvaten, het geneesmiddel en de gastheer aanwezig zijn in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden. Ook vervat zijn complexen van het geneesmiddel die twee of meer organische en/of anorganische bestanddelen bevatten, die in stoichiometrische of niet-stoichiometrische hoeveelheden aanwezig kunnen zijn. De

ontstane complexen kunnen geïoniseerd, gedeeltelijk geïoniseerd of niet-geïoniseerd zijn. Zie voor een overzicht van dergelijke complexen: J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, door Haleblian (augustus 1975).

5 Hierna omvatten alle verwijzingen naar verbindingen met de formule (1) verwijzingen naar zouten, solvaten en complexen daarvan, en naar solvaten en complexen van zouten daarvan.

10 De verbindingen van de onderhavige uitvinding omvatten verbindingen met de formule (1) als hiervoor gedefinieerd, met inbegrip van alle polymorfen en kristalgewoonten daarvan, prodrugs en isomeren daarvan (met inbegrip van optische, geometrische en tautomere isomeren) als hierna gedefinieerd en van een isotooplabel voorziene verbindingen met de formule (1).

15 Zoals aangegeven vallen de zogenaamde "prodrugs" van de verbindingen met de formule (1) eveneens binnen de strekking van de onderhavige uitvinding. Bepaalde derivaten van verbindingen met de formule (1) die zelf weinig of
20 geen farmacologische activiteit kunnen hebben, kunnen, wanneer deze in of aan het lichaam worden toegediend, worden omgezet in verbindingen met de formule (1) met de gewenste activiteit, bijvoorbeeld door hydrolytische splitsing. Dergelijke derivaten worden "prodrugs" genoemd. Ver-
25 dere informatie omtrent het gebruik van prodrugs kan worden aangetroffen in "Pro-drugs as novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) en "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (red. E.B. Roche, American Pharmaceutical As-
30 sociation).

35 Prodrugs in overeenstemming met de onderhavige uitvinding kunnen bijvoorbeeld worden geproduceerd door vervangen van de juiste functies die in de verbindingen met de formule (1) aanwezig zijn door bepaalde resten die bij de deskundigen in het vakgebied bekend staan als "proresten"; deze worden bijvoorbeeld beschreven in "Design of Prodrugs" door H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Enkele voorbeelden van prodrugs in overeenstemming met de onderhavige uitvinding omvatten:

- 5 (i) wanneer de verbinding met de formule (1) een carbonzuurfunctie (-COOH) bevat, een ester daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarin de waterstof van de carbonzuurfunctie van de verbinding met de formule (1) wordt vervangen door (C₁-C₈)alkyl,
- 10 (ii) wanneer de verbinding met de formule (1) een alcoholfunctie (-OH) bevat, een ether daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarin de waterstof van de alcoholfunctie van de verbinding met de formule (1) wordt vervangen door (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl en
- 15 (iii) wanneer de verbinding met de formule (1) een primaire of secundaire aminofunctie (-NH₂ of -NHR waarin R ≠ H) bevat, een amide daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarin, zoals het geval kan zijn, één of beide waterstoffen van de aminofunctie van de verbinding met de formule (1) is/zijn vervangen door (C₁-C₁₀)alkanoyl.

20 Verder voorbeelden van vervangingsgroepen in overeenstemming met de voorgaande voorbeelden en voorbeelden van andere prodrugtypen kunnen worden aangetroffen in voornoemde referenties.

Bovendien kunnen bepaalde verbindingen met de formule
25 (1) zelf als prodrugs van andere verbindingen met de formule (1) fungeren. Eveneens vervat in de strekking van de onderhavige uitvinding zijn metabolieten van verbindingen met de formule (1), dat wil zeggen verbindingen die *in vivo* worden gevormd na toediening van het geneesmiddel. Enkele voorbeelden van metabolieten in overeenstemming met
30 de onderhavige uitvinding omvatten

- 35 (i) waarin de verbinding met de formule (1) een methylgroep bevat, een hydroxymethyl derivaat daarvan (-CH₃ → -CH₂OH);
- (ii) wanneer de verbinding met de formule (1) een alkoxygroep bevat, een hydroxyderivaat daarvan (-OR → -OH);

- (iii) wanneer de verbinding met de formule (1) een tertiaire aminogroep bevat, een secundair aminoderivaat daarvan ($-NR^1R^2 \rightarrow -NHR^1$ of $-NHR^2$);
- (iv) wanneer de verbinding met de formule (1) een secundaire aminogroep bevat, een primair derivaat daarvan ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$);
- (v) wanneer de verbinding met de formule (1) een fenylrest bevat, een fenolderivaat daarvan ($-Ph \rightarrow -PhOH$) en
- (vi) wanneer de verbinding met de formule (1) een amidegroep bevat, een carbonzuurderivaat daarvan ($-CONH_2 \rightarrow COOH$).

Verbindingen met de formule (1) die één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten, kunnen als twee of meer stereo-isomeren bestaan. Wanneer een verbinding met de formule (1) een alkenyl- of alkenyleengroep bevat, zijn geometrische *cis-/trans-* (of *Z/E*) isomeren mogelijk. Wanneer structurele isomeren via een lage energiebarrière onderling in elkaar kunnen worden omgezet, kan tautomere isomerie ("tautomerie") optreden. Deze kan in de vorm zijn van protontautomerie in verbindingen met de formule (1) die bijvoorbeeld een imino-, keto- of oximgroep bevatten, of als zogenaamde valentietautomerie in verbindingen die een aromatische rest bevatten. Hieruit volgt dat een enkele verbinding meer aan een type isomerie kan vertonen.

Vervat in de strekking van de onderhavige uitvinding zijn alle stereo-isomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbindingen met de formule (1), waaronder verbindingen die meer dan een type isomerie vertonen, en mengsels van één of meer daarvan. Eveneens vervat zijn zuuradditie- of basezouten waarin het tegenion optisch actief is, bijvoorbeeld *d*-lactaat of *l*-lysine, of racemisch is, bijvoorbeeld *dl*-tartraat of *dl*-arginine.

*Cis-/trans-*isomeren kunnen worden gescheiden door middel van gebruikelijke technieken die voor de deskundigen bekend zijn, bijvoorbeeld chromatografie en gefractioneerde kristallisatie.

Gebruikelijke technieken voor de bereiding/isolering van afzonderlijke enantiomeren omvatten chirale synthese uit een optisch zuivere precursor of scheiding van het racemaat (of het racemaat van een zout of derivaat) met bijvoorbeeld chirale high pressure liquid chromatography (HPLC).

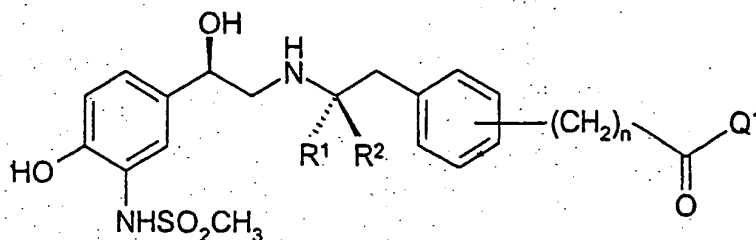
Als alternatief kan het racemaat (of een racemische precursor) in reactie worden gebracht met een geschikte optisch actieve verbinding, bijvoorbeeld een alcohol, of in het geval waarin de verbinding met de formule (1) een zure of basische rest bevat, een zuur of een base zoals wijnsteenzuur of 1-fenylethylamine. Het ontstane diastereomere mengsel kan worden gescheiden door chromatografie en/of gefractioneerde kristallisatie en één of beide diastereo-isomeren kunnen worden omgezet in de overeenkomstige zuivere enantiome(e)r(en) door middelen die voor een deskundige bekend zijn.

Chirale verbindingen van de onderhavige uitvinding (en chirale precursors daarvan) kunnen in enantiomeer verrijkte vorm worden verkregen met chromatografie, in een typisch geval HPLC, op een asymmetrische kunsthars met een mobiele fase die bestaat uit een koolwaterstof, in een typisch geval heptaan of hexaan, die 0 tot 50 vol.% isopropanol bevat, in een typisch geval 2 % tot 20 %, en 0 tot 5 vol.% van een alkylamine bevat, in een typisch geval 0,1 % diethylamine. Concentratie van het eluaat levert het verrijkte mengsel op.

Stereo-isomere conglomeraten kunnen worden gescheiden door middel van gebruikelijke technieken die voor de deskundigen bekend zijn - zie bijvoorbeeld "Stereochemistry of Organic Compounds" door E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Volgens een aspect van de onderhavige uitvinding verdient de (R,R)-stereo-isomeer met de onderstaande formule, waarin R^1 waterstof is en R^2 C_1 - C_4 alkyl is, en bij voorkeur methyl is, en n en Q^1 de hierboven gegeven betekenis hebben, in het algemeen de voorkeur:

5



10

De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch
aanvaardbare, van een isotooplabel voorziene verbindingen
met de formule (1), waarin één of meer atomen zijn vervan-
gen door atomen die hetzelfde atoomgetal hebben, maar met
een atoommassa of massagetal die resp. dat verschilt van
15 de atoommassa of het massagetal die resp. dat in de natuur
overheerst.

Voorbeelden van isotopen die geschikt zijn voor opne-
ming in de verbindingen van de onderhavige uitvinding om-
vatten isotopen van waterstof, zoals ^2H en ^3H , koolstof,
20 zoals ^{11}C , ^{13}C en ^{14}C , chloor, zoals ^{36}Cl , fluor, zoals ^{18}F ,
jood, zoals ^{123}I en ^{125}I , stikstof, zoals ^{13}N en ^{15}N , zuur-
stof, zoals ^{15}O , ^{17}O en ^{18}O , fosfor, zoals ^{32}P , en zwavel,
zoals ^{35}S .

Bepaalde van een isotooplabel voorziene verbindingen
25 met de formule (1), bijvoorbeeld die waarin een radioac-
tieve isotoop is opgenomen, zijn nuttig in studies naar de
verdeling van geneesmiddel en/of substraat in de weefsels.
De radioactieve isotopen tritium, dus ^3H , en koolstof-14,
dus ^{14}C , zijn voor dit doel met name nuttig met het oog op
30 het gemak waarmee deze worden opgenomen en de gemakkelijke
detectiewijzen.

Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium,
dus ^2H , kan bepaalde therapeutische voordelen opleveren
die voortvloeien uit een grotere metabolische stabiliteit,
35 bijvoorbeeld een langere *in vivo* halfwaardetijd of lagere
doseereisen, en dus in bepaalde gevallen de voorkeur ver-
dienen.

Substitutie met isotopen die positronen uitzenden, zoals ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O en ^{13}N , kan nuttig zijn in Positron Emission Topography (PET) studies voor het onderzoeken van de bezetting van substraatreceptoren.

5 Van een isotooplabel voorziene verbindingen met de formule (1) kunnen in het algemeen worden bereid door middel van gebruikelijke technieken die voor de deskundigen bekend zijn, of door werkwijzen die analoog zijn aan die welke worden beschreven in de begeleidende voorbeelden en
10 bereidingen, waarbij in plaats van het tevoren gebruikte, niet van een label voorziene reagens, nu van een geschikt isotooplabel voorziene reagentia worden gebruikt.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten in overeenstemming met de onderhavige uitvinding omvatten die waarin het
15 oplosmiddel waaruit wordt gekristalliseerd isotopisch gesubstitueerd kan zijn, bijv. D_2O , d_6 -aceton, d_6 -DMSO.

De verbindingen met de formule (1), hun farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of gederivatiseerde vormen, zijn waardevolle farmaceutisch actieve verbindingen, die geschikt zijn voor de therapie en profylaxe van talrijke
20 stoornissen waarbij de β_2 -receptor is betrokken, of waarbij agonisme van deze receptor voordelen kan opleveren, met name bij de allergische en non-allergische ziekten van de luchtwegen, maar eveneens bij de behandeling van andere
25 ziekten, zoals, maar niet beperkt tot, die van het zenuwstelsel, vroegtijdige weeën, congestieve hartinsufficiëntie, depressie, ontstekings- en allergische huidziekten, psoriasis, proliferatieve huidziekten, glaucoom, en bij aandoeningen waarbij het verlagen van de hoeveelheid maag-
30 zuur voordelen biedt, met name bij gastrische en peptische ulceratie.

Verbindingen van de onderhavige uitvinding die voor farmaceutisch gebruik bedoeld zijn, kunnen als kristallijne of amorfe producten worden toegediend. Deze kunnen bij-
35 voorbeeld als vaste massa's, poeders of films worden verkregen door middel van werkwijzen als neerslaan, kristalliseren, vriesdrogen, sproeidrogen of drogen door indam-

pen. Voor dit doel kan worden gedroogd door middel van een magnetronoven of door radiogolven.

Deze kunnen alleen of in combinatie met één of meer andere verbindingen van de onderhavige uitvinding worden toegediend, of in combinatie met één of meer andere geneesmiddelen (of als een combinatie daarvan). In het algemeen zullen deze worden toegediend als een preparaat in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten. De uitdrukking "excipiënt" wordt hierin gebruikt ter omschrijving van een ander bestanddeel dan de verbinding(en) van de onderhavige uitvinding. De keuze van de excipiënt zal in grote mate afhankelijk zijn van factoren als de desbetreffende wijze van toediening, het effect van de excipiënt op de oplosbaarheid en de stabiliteit, en de aard van de doseervorm.

Farmaceutische preparaten die geschikt zijn voor de afgifte van verbindingen van de onderhavige uitvinding en werkwijzen voor hun bereiding zullen voor de deskundigen voor de hand liggen. Dergelijke preparaten en werkwijzen voor hun bereiding kunnen bijvoorbeeld worden aangetroffen in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19^e editie (Mack Publishing Company, 1995).

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen ook rechtstreeks worden toegediend in de bloedstroom, in een spier of in een inwendig orgaan. Geschikte parenterale toedieningswijzen omvatten de intraveneuze, intraarteriële, intraperitoneale, intrathecale, intraventriculaire, intra-urethrale, intrasternale, intracraniale, intramusculaire en subcutane routes. Geschikte middelen voor parenterale toediening omvatten naald (waaronder micro-naald) injectoren, naaldvrije injectoren en infusietechnieken.

Parenterale preparaten zijn in typische gevallen waterige oplossingen die excipiënten zoals zouten, koolhydraten en buffermiddelen (bij voorkeur tot een pH van 3 tot 9) kunnen bevatten, maar voor sommige toepassingen kunnen deze beter worden geformuleerd als een steriele

niet-waterige oplossing of als een gedroogde vorm die zal worden gebruikt met een geschikt vehiculum zoals steriel, pyrogeenvrij water.

5 De bereiding van parenterale preparaten onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door vriesdrogen, kan dadelijk worden gerealiseerd met farmaceutische standaardtechnieken die voor deskundigen bekend zijn.

10 De oplosbaarheid van verbindingen met de formule (1), die worden gebruikt bij de bereiding van parenterale oplossingen, kan worden verhoogd door het gebruik van geschikte formuleringstechnieken, zoals het opnemen van middelen die de oplosbaarheid verhogen.

15 Preparaten voor parenterale toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten die voor vertraagde, ononderbroken, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte. De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen dus worden geformuleerd als een vaste stof, een halfvaste stof of een
20 thixotrope vloeistof voor toediening als een geïmplanteerd depot dat voorziet in de gemodificeerde afgifte van de actieve verbindingen. Voorbeelden van dergelijke preparaten omvatten met geneesmiddel beklede stents en poly(*dl*-melkocoglycol)zuur (PGLA)-microbollen.

25 De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen ook topicaal worden toegediend op de huid of slijmvliezen, dat wil zeggen dermaal of transdermaal. Typische preparaten voor dit doel omvatten gellen, hydrogelen, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, stuifpoeders, smeersels, schuimen, films, huidpleisters, wafels, implantaten, sponzen, vezels, verbanden en micro-emulsies. Ook liposomen kunnen worden gebruikt. Typische dragers omvatten alcohol, water, minerale olie, vloeibare petrolatum, witte petrolatum, glycerine, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Penetratieverhogers kunnen worden opgenomen - zie bijvoorbeeld J.
30 Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, door Finnin en Morgan (oktober 1999).

Andere wijzen van topicale toediening omvatten afgifte door elektroporatie, iontoforese, fonoforese, sonoforese en injectie met een micronaald of naaldvrije (bijv. Powderject™, Bioject™, enz.) injectie.

5 Preparaten voor topicale toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten die voor vertraagde, ononderbroken, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

10 De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen ook intranasaal of door inhalatie worden toegediend, in een typisch geval in de vorm van een droog poeder (hetzij alleen, als een mengsel, bijvoorbeeld in een droog mengsel met lactose, hetzij als een mengsel dat is samengesteld
15 uit deeltjes, bijvoorbeeld gemengd met fosfolipiden zoals fosfatidylcholine) uit een inhalator van droog poeder of als een aerosol-spray uit een onder druk staande houder, pomp, spuit, vernevelaar (bij voorkeur een vernevelaar die voor het produceren van een fijne mist gebruikmaakt van
20 elektrohydrodynamica), met of zonder het gebruik van een geschikt drijfgas, zoals 1,1,1,2-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Voor intranasaal gebruik kan het poeder een bioadhesief middel bevatten, bijvoorbeeld chitosan of cyclodextrine.

25 De onder druk staande houder, pomp, spuit of vernevelaar bevat een oplossing of suspensie van de verbinding(en) van de onderhavige uitvinding die bijvoorbeeld ethanol, waterige ethanol of een geschikt alternatief middel voor dispergeren, solubiliseren of verlengen van de
30 afgifte van het actieve bestanddeel, (een) drijfgas(sen) als oplosmiddel en een eventuele oppervlakteactieve stof, zoals sorbitantriolaat, oliezuur of een oligomelkzuur, bevat.

35 Voorafgaand aan het gebruik in een droog poeder- of suspensiepreparaat wordt het geneesmiddelproduct verkleind tot een afmeting die geschikt is voor afgifte door inhalatie (in een typisch geval minder dan 5 micron). Dit kan

worden gerealiseerd door een geschikte werkwijze voor verkleinen, zoals malen met een schroefstraal, malen met een wervellaagstraal, bewerken met superkritische vloeistof, hetgeen nanodeeltjes vormt, homogenisatie onder hoge druk of sproeidrogen.

Capsules (die bijvoorbeeld uit gelatine of hydroxypropylmethylcellulose zijn gemaakt), doordrukverpakkingen en patronen voor gebruik in een inhalator of insufflator kunnen zodanig worden geformuleerd dat deze een poedermengsel van de verbinding van de onderhavige uitvinding, een geschikte poedergrondstof zoals lactose of zetmeel en een prestatie-modifactor zoals *l*-leucine, mannitol of magnesiumstearaat bevatten. De lactose kan in watervrije vorm of in de vorm van het monohydraat, en bij voorkeur in de laatstgenoemde zijn. Andere geschikte excipiënten omvatten dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, saccharose en trehalose.

Een geschikte oplossing, een preparaat voor het gebruik in een vernevelaar met elektrohydrodynamica, waarbij een fijne mist wordt geproduceerd, kan 1 µg tot 20 mg van de verbinding van de onderhavige uitvinding per slag bevatten, en het slagvolume kan variëren van 1 µl tot 100 µl. Een typisch preparaat kan bestaan uit een verbinding met de formule (1), propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride. Alternatieve oplosmiddelen die in plaats van propyleenglycol kunnen worden gebruikt, omvatten glycerol en polyethyleenglycol.

Geschikte geur- en smaakstoffen, zoals menthol en levomenthol, of zoetstoffen, zoals saccharine of saccharine-natrium, kunnen worden toegevoegd aan preparaten van de onderhavige uitvinding die bedoeld zijn voor geïnhaleerde/intranasale toediening.

Preparaten voor geïnhaleerde/intranasale toediening kunnen worden geformuleerd voor onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte met, bijvoorbeeld, PGLA. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten die voor vertraagde,

ononderbroken, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.

5 Bij droge-poederinhalatoren en aerosolen wordt de doseereenheid bepaald door middel van een ventiel dat een afgemeten hoeveelheid afgeeft. Eenheden volgens de onderhavige uitvinding worden in een typisch geval zo ingesteld dat een afgemeten dosis of "puf" wordt afgegeven die 0,001 mg tot 10 mg van de verbinding met de formule (1) bevat. De totale dagelijkse dosis zal in een typisch geval in het
10 bereik van 0,001 mg tot 40 mg zijn, die in een enkele dosis of, gebruikelijker, als verdeelde doses gedurende de dag kan worden toegediend.

De verbindingen met de formule (1) zijn met name geschikt voor toediening door inhalatie.

15 De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen rectaal of vaginaal worden toegediend, bijvoorbeeld in de vorm van een suppositorium, pessarium of clyisma. Cacaoboter is de traditionele grondstof voor een suppositorium, maar desgewenst kunnen diverse alternatieven worden ge-
20 bruikt.

Preparaten voor rectale/vaginale toediening kunnen worden geformuleerd voor de onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten die voor vertraagde, ononderbroken, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte en geprogrammeerde afgifte.
25

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen in een typisch geval ook rechtstreeks aan oog of oor worden toegediend, in de vorm van druppels of een fijngemaakte suspensie of een oplossing in isotonische, op de juiste
30 pH gebrachte, steriele zoutoplossing. Andere preparaten die geschikt zijn voor oculaire en aurale toediening omvatten zalven, biologisch afbreekbare (bijv. absorbeerbare gelsponzen, collageen) en niet biologisch afbreekbare (bijv. siliconen) implantaten, wafels, lenzen en uit deeltjes of blaasjes bestaande systemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer zoals verknoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een cellulosepolymeer, bij-
35

voorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose of methylcellulose, of een heteropolysaccharidepolymer, bijvoorbeeld gelangom, kan worden opgenomen tezamen met een conserveermiddel, zoals benzalkoniumchloride. Dergelijke preparaten kunnen ook worden afgegeven door iontoforese.

Preparaten voor oculaire/aurale toediening kunnen worden geformuleerd voor de onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten die voor vertraagde, ononderbroken, gepulseerde, gecontroleerde, doelgerichte of geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen worden gecombineerd met oplosbare macromoleculaire entiteiten, zoals cyclodextrine en geschikte derivaten daarvan of polymeren die polyethyleenglycol bevatten, ter verbetering van hun oplosbaarheid, oplossnelheid, smaakmaskering, biologische beschikbaarheid en/of stabiliteit voor het gebruik in een van de voornoemde wijzen van toediening.

Complexen van geneesmiddel-cyclodextrine blijken in het algemeen bijvoorbeeld nuttig voor de meeste doseringsvormen en toedieningsroutes. Zowel inclusie- als niet-inclusiecomplexen kunnen worden gebruikt. Als een alternatief voor directe complexering met het geneesmiddel kan het cyclodextrine worden gebruikt als een hulpadditief, dus als een drager, verdunningsmiddel of solubiliseerder. Voor deze doeleinden worden het vaakst alfa-, bèta- en gamma-dextrinen gebruikt, waarvan voorbeelden kunnen worden aangetroffen in internationale octrooiaanvraag no. WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148.

Voor zoverre het gewenst kan zijn om een combinatie van actieve verbindingen toe te dienen, bijvoorbeeld met als doel het behandelen van een bepaalde ziekte of aandoening, valt het binnen de strekking van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische preparaten, waarvan ten minste één een verbinding volgens de onderhavige uitvinding bevat, gemakkelijk kunnen worden gecombineerd

in de vorm van een kit die geschikt is voor gezamenlijke toediening van de preparaten.

De kit van de onderhavige uitvinding omvat dus twee of meer aparte farmaceutische preparaten, waarvan ten min-
5 ste één een verbinding met de formule (1) in overeenstem-
ming met de onderhavige uitvinding bevat, en middelen voor
het apart houden van dergelijke preparaten, zoals een hou-
der, een onderverdeelde fles of een onderverdeelde folium-
verpakking. Een voorbeeld van een dergelijke kit is de be-
10 kende doordrukverpakking die wordt gebruikt voor de ver-
pakking van tabletten, capsules en dergelijke.

De kit van de onderhavige uitvinding is met name ge-
schikt voor het toedienen van verschillende doseervormen,
bijvoorbeeld orale en parenterale, voor het toedienen van
15 de aparte preparaten met verschillende tussenpozen van do-
sering, of voor het titreren van de aparte preparaten te-
gen elkaar. Om beter aan de voorschriften te kunnen vol-
doen bevat de kit in een typisch geval aanwijzingen voor
toediening en kan deze zijn voorzien van een zogenaamde
20 geheugensteun.

Voor toediening aan menselijke patiënten ligt de to-
tale dagelijkse dosis van de verbindingen van de onderha-
vige uitvinding in een typisch geval in het bereik van
0,001 mg tot 5000 mg, hetgeen, uiteraard, afhankelijk is
25 van de wijze van toediening. Een intraveneuze dagelijkse
dosis kan bijvoorbeeld slechts 0,001 mg tot 40 mg verei-
sen. De totale dagelijkse dosis kan worden toegediend in
enkele of verdeelde doses en kan, naar het oordeel van de
arts, buiten het hierin gegeven typische bereik vallen.

30 Deze doseringen zijn gebaseerd op een gemiddelde vol-
wassen patiënt met een gewicht van ongeveer 65 kg tot 70
kg. De arts zal dadelijk in staat zijn om doses voor pati-
enten te bepalen waarvan het gewicht buiten dit bereik
valt, zoals kinderen en ouderen.

35 Ter vermindering van twijfel omvatten verwijzingen
hierin naar "behandeling" verwijzingen naar curatieve,
palliatieve en profylactische behandeling.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding kunnen de verbindingen met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, gederivatiseerde vormen of preparaten daarvan, ook worden gebruikt als een combinatie met één of meer bijkomende therapeutische middelen die gelijktijdig aan een patiënt zullen worden toegediend ter verkrijging van een bepaald gewenst therapeutisch eindresultaat, zoals de behandeling van pathofysiologisch relevante ziekteverlopen, waaronder, maar niet beperkt tot

10 (i) bronchoconstrictie, (ii) ontsteking, (iii) allergie, (iv) weefselvernietiging, (v) tekenen en symptomen zoals buiten adem zijn en hoesten. De tweede en de andere bijkomende therapeutische middelen kunnen eveneens een verbinding met de formule (1), of een farmaceutisch aanvaardbaar

15 zout, gederivatiseerde vormen of preparaten daarvan, of één of meer β 2-agonisten uit de stand der techniek zijn. In een meer typisch geval zullen het tweede en de andere therapeutische middelen worden gekozen uit een verschillende klasse van therapeutische middelen.

20 Zoals hierin gebruikt, hebben de uitdrukkingen "gelijktijdige toediening", "gelijktijdig toegediend" en "in combinatie met" betrekking op de verbindingen met de formule (1) en één of meer andere therapeutische middelen, en verwijzen deze naar en omvatten deze de volgende:

- 25 - gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met de formule (1) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een patiënt die behoefte heeft aan een behandeling, wanneer dergelijke bestanddelen tezamen zijn geformuleerd
- 30 in een enkele doseervorm die de bestanddelen op nagenoeg hetzelfde tijdstip aan de patiënt afgeeft,
- nagenoeg gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met formule (1) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een
- 35 patiënt die behoefte heeft aan een behandeling, wanneer dergelijke bestanddelen gescheiden van elkaar worden geformuleerd in aparte doseervormen die

op nagenoeg hetzelfde tijdstip door de patiënt worden ingenomen, waarna de bestanddelen op nagenoeg hetzelfde tijdstip aan de patiënt worden afgegeven,

5 - opeenvolgende toediening van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met de formule (1) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een patiënt die behoefte heeft aan een behandeling, wanneer dergelijke bestanddelen gescheiden van elkaar worden geformuleerd in aparte doseervormen die op opeenvolgende tijdstippen door de patiënt worden ingenomen met een voldoende tussenpoos tussen elke toediening, waarna de bestanddelen op verschillende tijdstippen aan de patiënt worden afgegeven en

10 - opeenvolgende toevoeging van een dergelijke combinatie van (een) verbinding(en) met de formule (1) en (een) therapeutisch(e) middel(en) aan een patiënt die behoefte heeft aan een behandeling, wanneer dergelijke bestanddelen tezamen zijn geformuleerd in een enkele doseervorm die de bestanddelen op een gecontroleerde wijze afgeeft, waarna deze gelijktijdig, opeenvolgend en/of overlappend in de tijd op hetzelfde en/of verschillende tijdstippen aan de patiënt worden toegediend,

15

20

25 waarbij elk onderdeel langs dezelfde of een verschillende route kan worden toegediend.

Geschikte voorbeelden van andere therapeutische middelen die kunnen worden gebruikt in combinatie met de verbinding(en) met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, gederivatiseerde vormen of preparaten daarvan, omvatten, maar zijn geenszins beperkt tot:

30

- (a) 5-lipoxygenase (5-LO)-remmers of antagonisten van 5-lipoxygenase activerend eiwit (FLAP),
- (b) leukotrieenantagonisten (LTRA's), waaronder antagonisten van LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 en LTE_4 ,
- 35 (c) histaminereceptor-antagonisten, waaronder H1- en H3-antagonisten,

- (d) agonisten van de α_1 - en α_2 -adrenoceptor als vasoconstrictieve sympathomimetische middelen voor decongestief gebruik,
- (e) muscarine M3-receptorantagonisten of anticholinergische middelen,
- 5 (f) PDE-remmers, bijv. PDE3-, PDE4- en PDE5-remmers,
- (g) theofylline,
- (h) natriumcromoglycaat,
- (i) COX-remmers, zowel non-selectieve als selectieve
- 10 COX-1- of COX-2-remmers (NSAID's),
- (j) orale en geïnhaleerde glucocorticosteroiden, zoals DAGR (gedissocieerde agonisten van de corticoid-receptor),
- (k) monoklonale antilichamen die actief zijn tegen
- 15 endogene ontstekingsentiteiten,
- (l) anti-tumornecrosefactor (anti-TNF- α) middelen,
- (m) remmers van de adhesie van moleculen, waaronder VLA-4-antagonisten,
- (n) kinine B₁- en -B₂-receptorantagonisten,
- 20 (o) immunosuppressieve middelen,
- (p) remmers van matrixmetalloproteasen (MMP's),
- (q) tachykinine NK₁-, NK₂- en NK₃-receptorantagonisten,
- (r) elastaseremmers,
- 25 (s) adenosine A_{2a}-receptoragonisten,
- (t) remmers van urokinase,
- (u) verbindingen die werken op dopaminereceptoren, bijv. D₂-agonisten,
- (v) modulators van de NF κ B volgrek, bijv. IKK-
- 30 remmers,
- (w) modulators van cytokinesignaalvolgreksen, zoals p38 MAP-kinase, syk-kinase of een JAK-kinaseremmer,
- (x) middelen die kunnen worden geklassificeerd als mucolytica of antitussiva en
- 35 (y) antibiotica.

Volgens de onderhavige uitvinding verdient een combinatie van de verbindingen met de formule (1) met:

- H3-antagonisten.
- muscarine M3-receptor-antagonisten,
- 5 -PDE4-remmers,
- glucocorticosteroiden,
- adenosine A2a-receptoragonisten,
- modulatoren van cytokinesignaalvolgreekseen, zoals p38 MAP-kinase of syk-kinase of
- 10 -leukotrieenantagonisten (LTRA's), waaronder antagonisten van LTB₄, LTC₄, LTD₄ en LTE₄,
bijzondere voorkeur.

Volgens de onderhavige uitvinding verdient een combinatie van de verbindingen met de formule (1) met:

- 15 - glucocorticosteroiden, in het bijzonder geïnhaleerde glucocorticosteroiden met minder systemische bijwerkingen, waaronder prednison, prednisolon, flunisolide, triamcinolonacetonide, beclomethason-dipropionaat, budesonide, fluticasonpropionaat, ciclesonide en mometasonfuroaat of
- 20 - muscarine M3-receptorantagonisten of anticholinergische middelen, waaronder in het bijzonder ipratropiumzouten, namelijk bromide, tiotropiumzouten, namelijk bromide, oxitropiumzouten, namelijk
- 25 bromide, perenzepine en telenzepine,

bijzondere voorkeur.

30 Het zal duidelijk zijn dat alle verwijzingen hierin naar behandeling curatieve, palliatieve en profylactische behandeling omvatten. De beschrijving die volgt betreft de therapeutische toepassingen waarvoor de verbindingen met de formule (I) kunnen worden gebruikt.

35 De verbindingen met de formule (1) hebben het vermogen om te interageren met de β 2-receptor en hebben daardoor een breed bereik van therapeutische toepassingen, zo-

als hierna verder zal worden beschreven, vanwege de essentiële rol die de β 2-receptor in de fysiologie van alle zoogdieren speelt.

Derhalve betreft een ander aspect van de onderhavige uitvinding de verbindingen met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, gederivatiseerde vormen of preparaten daarvan, voor het gebruik bij de behandeling van ziekten, stoornissen en aandoeningen waarbij de β 2-receptor is betrokken. In meer specifieke zin betreft de onderhavige uitvinding ook de verbindingen met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, gederivatiseerde vormen of preparaten daarvan, voor het gebruik bij de behandeling van ziekten, stoornissen en aandoeningen die worden gekozen uit de groep die bestaat uit:

15

- astma van allerlei type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder astma die wordt gekozen uit de groep die bestaat uit atopische astma, non-atopische astma, allergische astma, atopische astma bronchiale waarop wordt ingegrepen door IgE, astma bronchiale, essentiële astma, echte astma, intrinsieke astma die wordt veroorzaakt door pathofysiologische stoornissen, extrinsieke astma die wordt veroorzaakt door milieufactoren, essentiële astma van onbekende of onduidelijke oorzaak, non-atopische astma, bronchitische astma, astma met emfyseem, inspanningsastma, door allergenen veroorzaakte astma, door koude lucht veroorzaakte astma, beroepsastma, besmettelijke astma die wordt veroorzaakt door infectie van bacteriën, schimmels, protozoën of virussen, non-allergische astma, beginnende astma, het syndroom van kinderen met piepende ademhaling en bronchiolitis, chronische of acute bronchoconstrictie, chronische bronchitis, obstructie van de kleine luchtwegen en emfyseem,
- obstructieve of ontstekingsziekten van de luchtwegen van allerlei type, etiologie of pathogenese, in

35

- 5 het bijzonder een obstructieve of ontstekingsziekte van de luchtwegen die wordt gekozen uit de groep die bestaat uit chronische eosinofiele pneumonie, chronische obstructieve longziekte (COPD), COPD die chronische bronchitis omvat, longemfyseem of dyspnoe die al of niet verband houdt met COPD, COPD die wordt gekenmerkt door irreversibele, progressieve obstructie van de luchtwegen, adult respiratory distress syndrome (ARDS), verergering van hyperreactiviteit van de luchtwegen als gevolg van therapie met andere geneesmiddelen en ziekte van de
- 10 luchtwegen die verband houdt met pulmonale hypertensie,
- bronchitis van allerlei type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchitis die wordt gekozen uit de groep die bestaat uit acute bronchitis, acute laryngotracheale bronchitis, arachidische bronchitis, catarrale bronchitis, kroepeuze bronchitis, droge bronchitis, besmettelijke astmatische bronchitis, productieve bronchitis, bronchitis door stafylokokken of streptokokken en vesiculaire bronchitis,
 - acuut longletsel,
 - bronchiëctasis van allerlei type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchiëctasis die
- 25 wordt gekozen uit de groep die bestaat uit cilindrische bronchiëctasis, gesacculeerde bronchiëctasis, fusiforme bronchiëctasis, capillaire bronchiectasis, cystische bronchiëctasis, droge bronchiectasis en folliculaire bronchiëctasis.
- 30

Nog een ander aspect van de onderhavige uitvinding betreft eveneens het gebruik van de verbindingen met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, gederivatiseerde vormen of preparaten daarvan, voor de vervaardiging van een geneesmiddel met een agonistische activiteit op β_2 . De onderhavige uitvinding betreft met name het

35

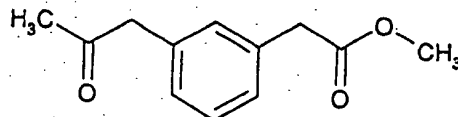
gebruik van de verbindingen met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, gederivatiseerde vormen of preparaten daarvan, voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor de behandeling van door β_2 veroorzaakte ziekten en/of aandoeningen, met name de ziekten en/of aandoeningen die hierboven worden genoemd.

Bijgevolg voorziet de onderhavige uitvinding in een bijzonder interessante werkwijze voor het behandelen van een zoogdier, met inbegrip van een menselijke persoon, met een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule (1), of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, gederivatiseerde vorm of preparaat daarvan. In nauwkeuriger zin voorziet de onderhavige uitvinding in een bijzonder interessante werkwijze voor de behandeling van door β_2 veroorzaakte ziekten en/of aandoeningen bij een zoogdier, met inbegrip van een menselijke persoon, met name de ziekten en/of aandoeningen die hierboven worden genoemd, die bestaat uit het toedienen aan het zoogdier van een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule (1), haar farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of gederivatiseerde vormen.

De volgende voorbeelden lichten de bereiding toe van de verbindingen met de formule (1):

Bereiding 1:

Methyl[3-(2-oxopropyl)fenyl]acetaat

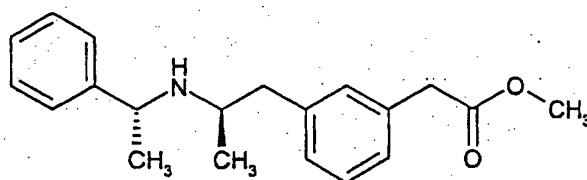


Tributyltinmethoxide (28,3 ml, 98 mmol), methyl(3-broomfenyl)acetaat (WO 95/27692, blz. 16, bijv. 5a) (15,0 g, 65,0 mmol), isopropenylacetaat (10,8 ml, 98 mmol), pal-

ladium(II)acetaat (750 mg, 3,30 mmol) en tri-ortho-
 tolylfosfine (2,0 g, 6,5 mmol) werden gedurende 5 uur on-
 der stikstof bij 100°C tezamen geroerd in toluen (75 ml).
 Na afkoelen werd het reactiemengsel verdund met ethylace-
 5 taat (150 ml) en 4M kaliumfluorideoplossing in water (90
 ml), en gedurende 15 min geroerd. Het mengsel werd gefil-
 treerd door Arbocel® en de organische fase afgescheiden en
 in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door
 10 kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd
 met diethylether:pentaaan (0:100 tot 25:75 en vervolgens
 overgaand naar dichloormethaan), hetgeen de titelverbin-
 ding als een bleekgele olie opleverde; 12,6 g.
¹H-NMR (CDCl₃, 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.
 15 MS (electrospray): m/z = 229 [MNa]⁺.

Bereiding 2:

**Methyl[3-((2R)-2-((1R)-1-fenylethyl)amino)propyl]fenyl]-
 acetaathydrochloride**

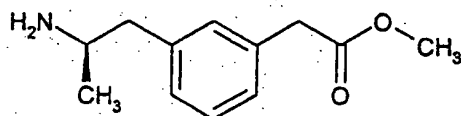


Een oplossing van het keton van bereiding 1 (8,5 g,
 30 41,2 mmol), (R)- α -methylbenzylamine (4,8 ml, 37,2 mmol),
 natriumtriacetoxyborhydride (11,6 g, 56 mmol) en azijn-
 zuur (2,2 ml, 38 mmol) in dichloormethaan (400 ml) werd
 gedurende 48 uur geroerd bij kamertemperatuur. De reactie
 werd afgebroken door de toevoeging van verzadigde natrium-
 35 bicarbonaat in water (200 ml) en men liet roeren tot de
 gasontwikkeling stopte. De organische fase werd afgeschei-
 den en de waterfase geëxtraheerd met dichloormethaan (100

ml). De gecombineerde organische extracten werden gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm* geconcentreerd. Zuivering door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geë-lueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) 5 (99:1:0,1, overgaand naar 95:5:0,5) gaf een 4:1-mengsel van diastereomeren (*R,R* overheerst) als een bleekgele olie (8,71 g). Behandeling met een 1M oplossing van waterstof-chloride in methanol (40 ml, 40 mmol), gevolgd door drie kristallisaties uit een mengsel van diisopropyl-10 ether:methanol gaf de titelverbinding als een kleurloze, kristallijne, vaste stof, 5,68 g.

Bereiding 3:**Methyl(3-[(2*R*)-2-aminopropyl]fenyl)acetaat**

15



20

Een oplossing van het amine van bereiding 2 (7,69 g, 22 mmol) en ammoniumformiaat (6,94 g, 110 mmol) in metha-25 nol (50 ml) werd verhit tot 75°C in aanwezigheid van 20 % palladiumhydroxide-op-houtskool (2,00 g). Na 90 min. liet men het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur, werd gefiltreerd door Arbocel® en het filtraat *in vacuüm* gecon-centreerd. Het residu werd verdeeld tussen dichloormethaan 30 (100 ml) en ammonia (s.d. = 0,880) (100 ml) en de organi-sche fase afgescheiden. De waterfase werd geëxtraheerd met dichloormethaan (100 ml) en de gecombineerde organische extracten werden gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm* geconcentreerd, hetgeen de titelverbinding als een kleur-35 loze olie gaf; 4,78 g.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

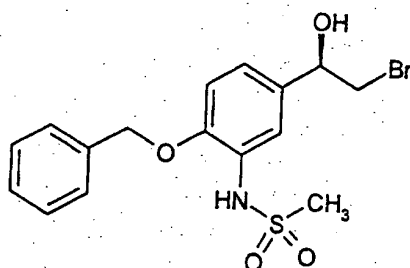
MS (electrospray): $m/z = 208$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Bereiding 4:

***N*-{2-(Benzyloxy)-5-[(1*R*)-2-broom-1-hydroxyethyl]fenyl}-methaansulfonamide**

10



15

Een oplossing van (1*R*)-1-[3-amino-4-(benzyloxy)-
 20 fenyl]-2-broomethanol (Org. Process Research and Develop-
 ment, 1998, 2, 96) (30,8 g, 95,6 mmol) in dichloormethaan
 (300 ml) werd behandeld met pyridine (9,3 ml, 115 mmol).
 De ontstane oplossing werd gekoeld tot 5°C en een oplos-
 sing van methaansulfonylchloride (7,8 ml, 100,7 mmol) in
 25 dichloormethaan (10 ml) druppelsgewijs toegevoegd. Het
 mengsel werd gedurende nog 30 min. geroerd bij 5°C en ver-
 volgens liet men geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur
 gedurende een periode van 16 uur. Het reactiemengsel werd
 gewassen met 2N zoutzuur (110 ml) en de organische fase
 30 afgescheiden, gedroogd (magnesiumsulfaat) en het oplosmid-
 del *in vacuüm* verwijderd, hetgeen een oranje olie gaf. Het
 residu werd gekristalliseerd uit warme toluen (100 ml),
 hetgeen de titelverbinding als een bleekroze, vaste stof
 (33,7 g) gaf.

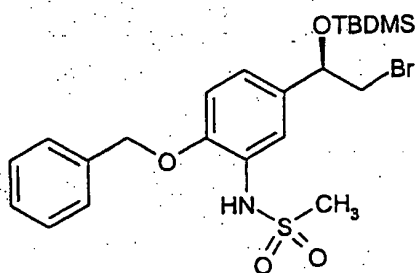
35 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2,93 (s, 3H), 3,52-3,66 (m,
 2H), 4,74 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,19-7,22

(m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,95 (s, 1H) ppm.

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

5 **Bereiding 5:**

N-[2-(Benzyloxy)-5-((1R)-2-broom-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)fenyl]methaansulfonamide



Een oplossing van het bromide van bereiding 4 (21,5 g, 53,7 mmol) in N,N-dimethylformamide (125 ml) werd be-

20 handeld met imidazool (4,16 g, 75,2 mmol) en tert-butyl(dimethyl)silylchloride (9,73 g, 64,5 mmol) en men liet de ontstane oplossing gedurende 16 uur roeren bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml) en gewassen met water (2 x 100 ml).

25 De waterfasen werden gecombineerd en geëxtraheerd met ethylacetaat (100 ml). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2N zoutzuur (100 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm* ingedampt. Het residu werd gesuspendeerd in pentaan:ethylacetaat (200 ml, 1:1, be-

30 trokken op volume) en het oplosmiddel afgedampt. Het residu werd fijngewreven met meer pentaan:ethylacetaat (200 ml, 1:1, betrokken op volume) en de ontstane vaste stof afgefiltreerd en *in vacuüm* gedroogd, hetgeen de titelver-

35 binding als een kleurloze, vaste stof (23,7 g) gaf.

¹H-NMR (CDCl₃, 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.

Alternatieve werkwijze voor de bereiding van bereiding 5:

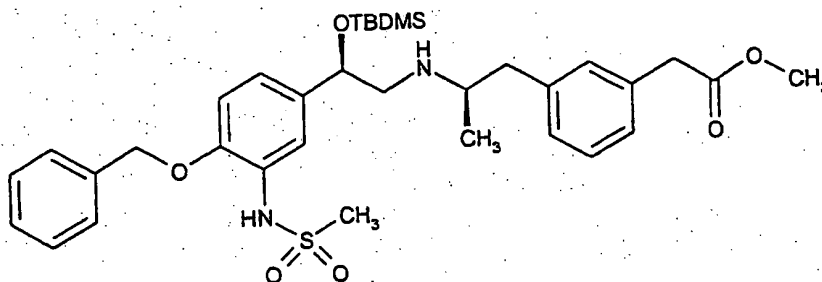
5 Een oplossing van het bromide van bereiding 4 (10 g, 24,98 mmol) werd opgelost in DCM (20 ml, 2 ml/g), vervolgens werd imidazool (4,58 g, 37,47 mmol, 1,5 eq) toegevoegd, en vervolgens TBDMSiCl (5,27 g, 34,97 mmol, 1,4 eq.). Het reactiemengsel werd gedurende 1 uur verhit onder
10 terugvloeiing en vervolgens liet men afkoelen tot 30°C. Het mengsel werd verdund met isopropylacetaat (80 ml, 8 ml/g), de reactie vervolgens afgebroken met 2M HCl (50 ml, 5 ml/g) en het mengsel gedurende 10 min krachtig geroerd. De fasen werden gescheiden en de organische fasen werd ge-
15 wassen met water (50 ml, 5 ml/g). De organische fase werd vervolgens onder verminderde druk bij 45°C teruggebracht tot een volume van 25-30 ml. Men liet de oplossing vervolgens afkoelen tot kamertemperatuur, er vormde zich in korte tijd een suspensie en deze werd gedurende 30 min ge-
20 roerd bij kamertemperatuur. Heptaan (20 ml, 2 ml/g) werd vervolgens gedurende 10 min toegevoegd, de suspensie gekoeld tot 5-10°C en gedurende 1 uur geroerd. De suspensie werd vervolgens gefiltreerd en op het filtreerpapier gewassen met heptaan (2x10 ml). De ontstane filterkoek werd
25 gedurende 12 uur bij 50°C gedroogd in een vacuümoven, hetgeen de titelverbinding als een witte, vaste stof (11,05 g, 86 % opbrengst) gaf.

¹H-NMR (CDCl₃, 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, 30 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,52-7,54 (m, 1H) ppm.

Bereiding 6:

Methyl (3-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-amino]propyl)fenyl)acetaat

5



10

15. Het amine van bereiding 3 (4,2 g, 20,2 mmol) werd opgelost in dichloormethaan (20 ml), behandeld met het bromide van bereiding 5 (8,0 g, 15,6 mmol) en het reactiemengsel gedurende 16 uur verhit tot 90°C (men liet het oplosmiddel verdampen). Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml), gewassen met 1M natriumhydroxide in water (30 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm* geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met ethylacetaat:pentaan (1:1, overgaand naar 3:2), hetgeen
20
25 het titelproduct (5,8 g) opleverde.

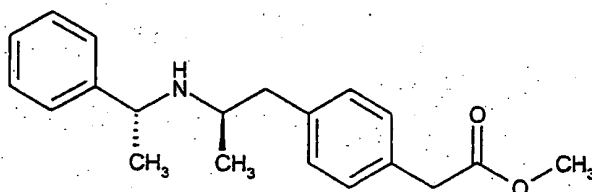
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,05 (d, 3H), 2,54-2,66 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,85-2,93 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 7,69-4,72 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,97-7,07 (m, 5H), 7,14-7,18
30 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 4H), 7,48 (d, 2H) ppm.

MS (electrospray): m/z = 641 [M+H]⁺

Bereiding 7:

**Methyl[4-((2R)-2-((1R)-1-fenylethyl)amino)propyl]-
fenyl]acetaathydrochloride**

5



10

De titelverbinding werd bereid door middel van een
15 werkwijze die overeenkwam met die welke werd beschreven
voor bereiding 2, waarbij methyl-4-(oxopropyl)fenylacetaat
(WO 97/24331, blz. 68, bijv. 24D) werd gebruikt.

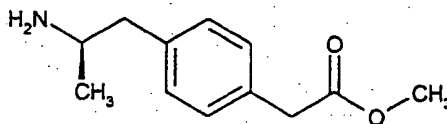
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,18 (d, 3H), 1,70 (d, 3H), 2,62
(dd, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,66
20 (s, 3H), 4,61 (k, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,53
(m, 5H) ppm.

MS (electrospray): m/z = 312 [M+H]⁺

Bereiding 8:

25 **Methyl[4-[(2R)-2-aminopropyl]fenyl]acetaat**

30



35

De titelverbinding werd bereid door middel van een
werkwijze die overeenkwam met die welke werd beschreven

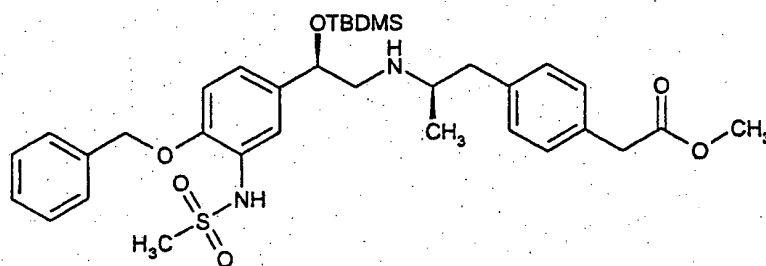
voor bereiding 3, waarbij het amine van bereiding 7 werd gebruikt.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,14 (d, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,39 (k, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,17 (d, 2H), 7,22 (d, 2H) ppm.

MS (electrospray): m/z = 208 [M+H]⁺

Bereiding 9:

Methyl (4-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(benzyloxy)-3-(methylsulfonyl)amino)fenyl)-2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-amino)propyl)fenyl)acetaat



20

Het bromide van bereiding 5 (2,0 g, 4,11 mmol), het amine van bereiding 6 (852 mg, 4,11 mmol) en N-ethyl-diisopropylaminer (531 mg, 4,11 mmol) werden opgelost in dimethylsulfoxide (6 ml) en het reactiemengsel werd gedurende 16 uur verhit tot 90°C. Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat (100 ml) en gewassen met verz. aq. natriumchloride (4x50 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm* geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol (100:0, overgaand naar 95:5), hetgeen het titelproduct opleverde; 520 mg.

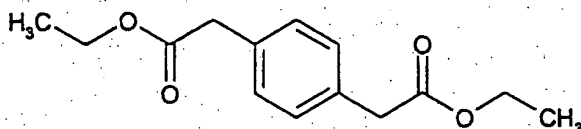
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: -0,16 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,73 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,50 (d, 1H) ppm.

MS (electrospray): $m/z = 641 [M+H]^+$

Bereiding 10:

Diethyl-2,2'-(1,4-fenyleen) diacetaat

5



10

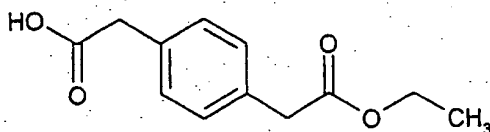
2,2'-(1,4-Fenyleen)diazijnzuur (10,0 g, 51 mmol) werd
 15 opgelost in ethanol (100 ml) en de oplossing druppelsge-
 wijs behandeld met een katalytische hoeveelheid acetyl-
 chloride (2,5 ml). Het reactiemengsel werd gedurende 18
 uur geroerd onder terugvloeiing voordat men liet afkoelen,
 en er werd *in vacuüm* geconcentreerd. Het residu werd opge-
 20 nomen in ethylacetaat (100 ml) en geëxtraheerd met natri-
 umdicarbonaatoplossing (3x50 ml) en geconcentreerde zout-
 oplossing (3x50 ml). De organische fase werd vervolgens
 gedroogd (magnesiumsulfate) en *in vacuüm* geconcentreerd.
 Het residu werd fijngewreven met pentaan, hetgeen het ti-
 25 telproduct opleverde; 11,8 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,26 (t, 6H), 3,57 (s, 4H), 4,12
 (k, 4H), 7,21 (m, 4H).

MS (electrospray): $m/z = 273 [M+H]^+$

30 **Bereiding 11:**

[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)fenyl]azijnzuur



35

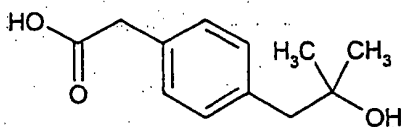
Een oplossing van de diester uit bereiding 9 (11,8 g, 47,0 mmol) en 2,2'-(1,4-fenyleen)diazijnzuur (15,73 g, 81,0 mmol) in ethanol (6,14 ml) en dioxaan (75 ml) werd druppelsgewijs behandeld met 12M zoutzuur (1,57 ml, 18,8 mmol). Het reactiemengsel werd gedurende 18 uur geroerd onder terugvloeiing voordat men liet afkoelen, en het werd geconcentreerd tot een klein volume. Het reactiemengsel werd verdund met toluen (125 ml) en de ontstane slurry gefiltreerd. Het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd, het residu opgenomen in water en natriumbicarbonaat toegevoegd tot de pH een neutrale waarde had. Het mengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml), de organische laag afgescheiden en gewassen met natriumbicarbonaatoplossing (5x30 ml) en verz. aq. natriumchloride (50 ml). De gecombineerde extracten in water werden aangezuurd tot pH=3 met 6M zoutzuur en geëxtraheerd met ether (3x30 ml). De organische vloeistoffen werden gecombineerd, gedroogd (magnesiumsulfaat) en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd fijngewreven met pentaan, hetgeen de titelverbinding als een kleurloze, vaste stof gaf; 10,8 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,23 (t, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,10 (k, 2H), 7,22 (m, 4H) ppm.

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

25 Bereiding 12:

[4-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]azijnzuur



35

Het carbonzuur van bereiding 11 (18,26 g, 82,0 mmol) werd opgelost in tetrahydrofuran (450 ml), de oplossing

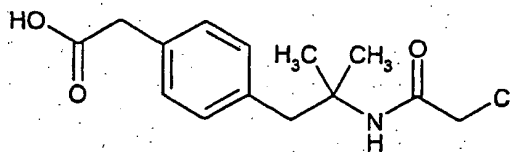
gekoeld tot 0°C en druppelsgewijs behandeld met een oplossing van methylmagnesiumchloride in tetrahydrofuran (82 ml, 246 mmol). Men liet het reactiemengsel opwarmen tot kamertemperatuur en gedurende 18 uur staan. Het reactiemengsel werd langzaam verdund met water (80 ml) en vervolgens 2M zoutzuur (120 ml, 240 mmol). Het mengsel werd geextraheerd met ethylacetaat (3x100 ml), de organische extracten werden gecombineerd en gewassen met geconcentreerde zoutoplossing (3x50 ml). De ethylacetaatfase werd gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm* geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silica-gel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan: methanol:azijnzuur (99,6:0:0,4, overgaand naar 94,6:5:0,4), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,15 (s, 6H), 2,70 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,18 (s, 4H).

MS (electrospray): m/z = 207 [M-H]⁻

20 **Bereiding 13:**

(4-{2-[(Chlooracetyl) amino]-2-methylpropyl}fenyl)azijnzuur



30

Het titelproduct werd bereid door middel van een werkwijze die overeenkwam met die welke werd beschreven voor bereiding 19, waarbij de alcohol van bereiding 12 werd gebruikt.

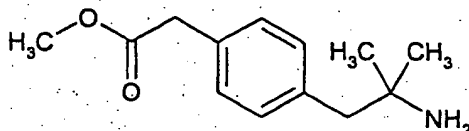
35 ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,30 (s, 6H), 3,02 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,55 (m, 1H) ppm.

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

Bereiding 14:

[4-(2-Amino-2-methylpropyl)fenyl]azijnzure methylester

5



10

Het amide van bereiding 13 (500 mg, 1,77 mmol) werd
 15 opgelost in azijnzuur (10 ml), de oplossing behandeld met
 thiourem (160 mg, 2,10 mmol) en gedurende 2 uur geroerd
 bij 95°C. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamer-
 temperatuur en het werd *in vacuüm* geconcentreerd. Het re-
 sidu werd opgenomen in methanol (40 ml), behandeld met wa-
 20 terstofchloride in methanol (10 ml) en gedurende 18 uur
 verhit onder terugvloeiing. Men liet het reactiemengsel
 afkoelen tot kamertemperatuur en vervolgens werd *in vacuüm*
 geconcentreerd. Het residu werd opgenomen in water en ge-
 extraheerd met ether (3 x 20 ml). De waterlaag werd ba-
 25 sisch gemaakt tot pH = 11 met natriumcarbonaatoplossing en
 geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 30 ml). De gecombineer-
 de extracten in ethylacetaat werden gedroogd (magnesium-
 sulfaat) en *in vacuüm* geconcentreerd. Vervolgens werd de
 ontstane olie ingedampt uit ether (x5), hetgeen het titel-
 30 product opleverde; 280 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

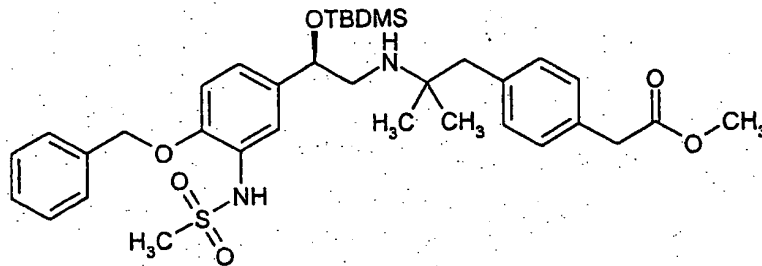
MS (electrospray): $m/z = 222 [M+H]^+$

Bereiding 15:

Methyl (4-(2-[(2R)-2-(4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-amino]-2-methylpropyl)fenyl)acetaat

5

10



15

Het bromide van bereiding 5 (2,00 g, 3,90 mmol) en het amine van bereiding 12 werden tezamen onder stikstof gedurende 44 uur tot 95°C verhit als een smelt, en vervolgens liet men afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gesuspendeerd in dichloormethaan:ammonia (s.d.=0,880)=99,8:0,2 en gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d.=0,880)=99,8:0:0,2 tot 97,8:2:0,2 tot 80:20:5. Het onzuivere product werd ingedampt uit ether (x3), hetgeen het titelproduct opleverde; 1,76 g.

25

¹H-NMR (CDCl₃, 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.
MS (APCI): m/z = 655 [M+H]⁺

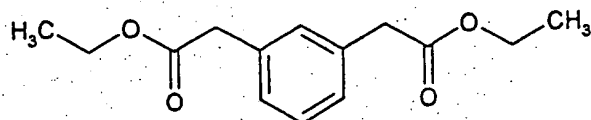
30

Bereiding 16:

Diethyl-2,2'-(1,3-fenyleen)diacetaat

35

5



10

2,2'-(1,3-Fenyleen)diazijnzuur (10,0 g, 51 mmol) werd opgelost in ethanol (100 ml) en de oplossing druppelsge-
 wijs behandeld met een katalytische hoeveelheid acetyl-
 chloride (2,5 ml). Het reactiemengsel werd gedurende 18
 uur geroerd onder terugvloeiing voordat men liet afkoelen
 15 en in *vacuüm* werd geconcentreerd. Het residu werd opgeno-
 men in ethylcetaat (100 ml) en geëxtraheerd met natriumbi-
 carbonaatoplossing (3x50 ml) en geconcentreerde zoutoplos-
 sing (3x50 ml). De organische fase werd vervolgens ge-
 droogd (magnesiumsulfaat) en in *vacuüm* geconcentreerd. Het
 20 residu werd fijngewreven met pentaan, hetgeen het titel-
 product opleverde; 11,8 g.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,31 (t, 6H), 3,65 (s, 4H), 4,20
 (k, 4H), 7,24-7,36 (m, 4H) ppm.

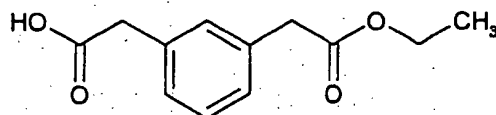
MS (electrospray): $m/z = 251$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Bereiding 17:

[3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)fenyl]azijnzuur

30



35

Een oplossing van de diester uit bereiding 16 (44,3 g, 17 mmol) en 2,2'-(1,3-fenyleen)diazijnzuur (59,2 g, 308 mmol) in ethanol (24 ml) en dioxaan (290 ml) werd druppelsgewijs behandeld met 12M zoutzuur (4,9 ml, 58,8 mmol).

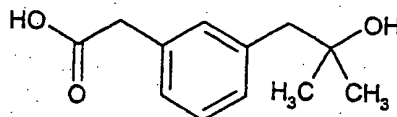
5 Het reactiemengsel werd gedurende 18 uur geroerd onder terugvloeiing voordat men liet afkoelen en werd geconcentreerd tot een klein volume. Het reactiemengsel werd verdund met toluen (125 ml) en de ontstane slurrie gefiltreerd. Het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd en het
10 residu opgenomen in water en natriumbicarbonaat werd toegevoegd tot de pH-waarde neutraal was. Het mengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml), de organische fase afgescheiden en gewassen met natriumbicarbonaatoplossing (5x30 ml) en geconcentreerde zoutoplossing (50 ml). De
15 gecombineerde extracten in water werden aangezuurd tot pH = 3 met 6M zoutzuur en geëxtraheerd met ether (3x30 ml). De organische lagen werden gecombineerd, gedroogd (magnesiumsulfaat) en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd fijngewreven met pentaan, hetgeen de titelverbinding als
20 een kleurloze, vaste stof gaf; 10,8 g.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,15 (k, 2H), 7,18-7,32 (m, 4H) ppm.

MS (electrospray): m/z = 245 [MNa]⁺

25 **Bereiding 18:**

[3-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]azijnzuur



35

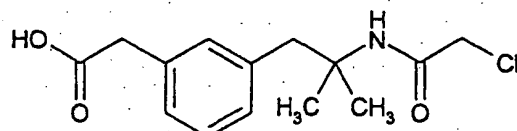
Methylmagnesiumchloride (51 ml van een 3M oplossing in tetrahydrofuran, 153 mmol) werd druppelsgewijs toege-

- voegd aan een geroerde oplossing van bereiding 17 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) in tetrahydrofuran (300 ml) onder stikstof van 0°C. Men liet het reactiemengsel gedurende de nacht opwarmen tot kamertemperatuur, waarbij een dik, wit neerslag werd gevormd, en vervolgens werden water (50 ml) en 2N zoutzuur (80 ml) voorzichtig toegevoegd. De waterlaag werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2x300 ml) en de gecombineerde organische lagen werden gewassen met geconcentreerde zoutoplossing (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat), en het oplosmiddel *in vacuüm* verwijderd, hetgeen de titelverbinding als een gouden olie (11,2 g) verschaftte.
- ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m).
- 15 MS (ESI): m/z = 209 [M+H]⁺

Bereiding 19:

(3-{2-[(Chlooracetyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)azijnzuur

20



25

- 2-Chlooracetonitril (8,8 ml, 140 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van de alcohol uit bereiding 18 (16,0 g, 70 mmol) in azijnzuur (33 ml). De ontstane oplossing werd gekoeld tot 0°C, behandeld met geconcentreerd zwavelzuur (33 ml) en men liet het reactiemengsel geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur. Na 4 uur werd het reactiemengsel uitgegoten over ijs en basisch gemaakt met vaste natriumcarbonaat. De oplossing werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2x500 ml) en de gecombineerde organische extracten werden gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm*
- 35

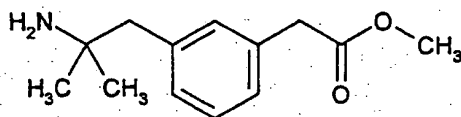
geconcentreerd, hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof gaf; 19,0 g.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

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

Bereiding 20:

[3-(2-Amino-2-methylpropyl)fenyl]azijnzure methylester



Een oplossing van het amide uit bereiding 19 (5,1 g, 18 mmol), thiourem (1,6 g, 21 mmol) en azijnzuur (18 ml) in ethanol (80 ml) werd onder een stikstofatmosfeer gedurende 16 uur verhit onder terugvloeiing. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en het werd gefiltreerd. Het filtraat werd in vacuüm geconcentreerd, het residu opgelost in ethanol (150 ml), verzadigd met waterstofchloridegas en de ontstane oplossing gedurende 16 uur verhit onder terugvloeiing. Het mengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu verdeeld tussen ethylacetaat (200 ml) en 5 % natriumcarbonaatoplossing in water (200 ml). De organische fase werd gewassen met geconcentreerde zoutoplossing (100 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd over een sterke kationenwisselaar, waarbij werd geëlueerd met methanol en vervolgens een 2M oplossing van ammoniak in methanol, waarbij het product werd geëlueerd. Het eluens werd in vacuüm geconcentreerd, hetgeen de titelverbinding als een gele olie gaf; 2,68 g.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

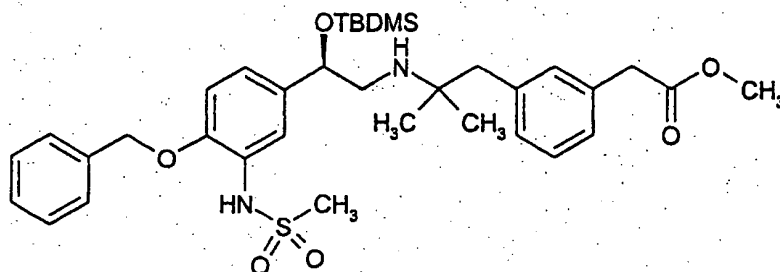
MS (electrospray): $m/z = 222$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Bereiding 21:

(3-{2-[(2R)-2-(4-Benzyloxy-3-methaansulfonfylaminofenyl)-2-(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)ethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)azijnzure methylester

10



15

20 Het bromide van bereiding 5 (36,0 g, 70,8 mmol) en het amine van bereiding 20 (36,0 g, 153 mmol) werden gedurende 72 uur verhit tot 85°C . Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en het werd gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met pentaan:ethylacetaat (50:50, betrokken op volume), hetgeen het titelproduct als een bleekgele olie (37,2 g) opleverde.

25 $^1\text{H-NMR}$ (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.

30

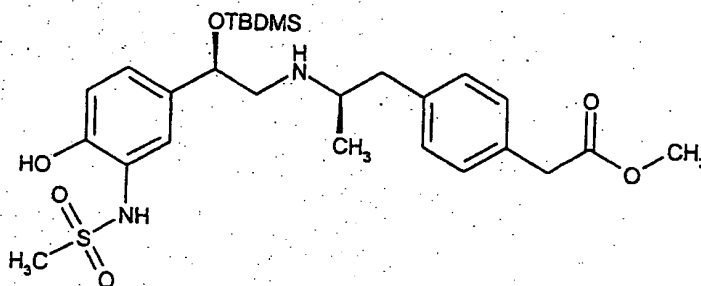
MS (APCI): $m/z = 655$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 22:

Methyl (4-((2R)-2-(((2R)-2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)-amino]propyl)phenyl)acetaat

5

10



15

Het met een benzylgroep beschermde product van bereiding 9 (520 mg, 0,813 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van 10 % Pd/C (100 mg) in methanol (25 ml) en het reactiemengsel werd gedurende 8 uur bij kamertemperatuur geróerd onder 60 psi waterstof. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door Arbocel® en het filtraat *in vacuüm* geconcentreerd, hetgeen het titelproduct opleverde.

20

25

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

MS (electrospray): m/z = 551 [M+H]⁺

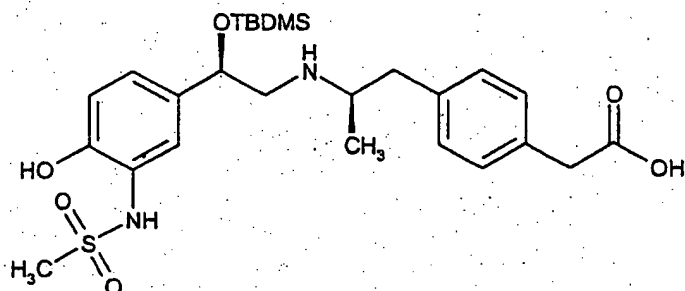
Bereiding 23:

30

(4-((2R)-2-(((2R)-2-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]propyl)phenyl)azijnzuur

35

5



10

De ester van bereiding 22 (844 mg, 1,53 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van lithiumhydroxide (71 mg, 1,69 mmol) in tetrahydrofuran:water=10:1 (11 ml) en het reactiemengsel werd gedurende 4 uur geroerd bij kamertemperatuur. Er werd meer lithiumhydroxide (142 mg, 3,38 mmol) toegevoegd en het reactiemengsel gedurende nog 18 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd verdund met een 4M oplossing van waterstofchloride in dioxaan (1,27 ml, 5,0 mmol) en *in vacuüm* geconcentreerd. Het residu werd opgenomen in water (20 ml) en ethylacetaat (20 ml), de organische laag afgescheiden, gedroogd (magnesiumsulfaat) en *in vacuüm* geconcentreerd, hetgeen het titelproduct opleverde; 748 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

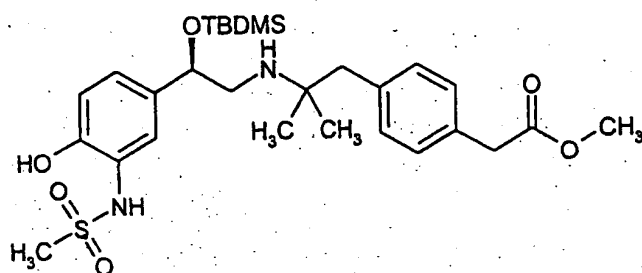
MS (electrospray): $m/z = 537$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

30

Bereiding 24:

Methyl (4-(2-[(2R)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl)fenyl)acetaat

35



5

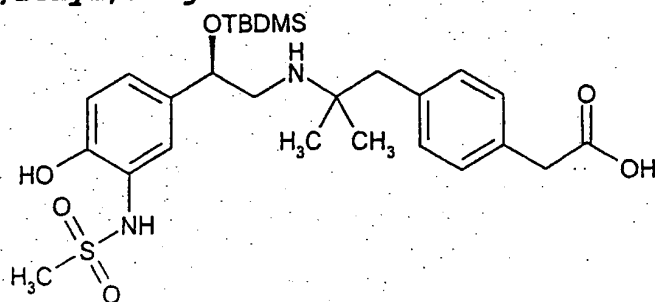
De met een benzylgroep beschermde alcohol van berei-
 10 ding 15 (1,72 g, 2,60 mmol) werd opgelost in methanol (40
 ml) en de oplossing behandeld met 10 % Pd/C (200 mg) en
 gedurende 18 uur bij kamertemperatuur onder een druk van
 60 psi waterstof gehouden. Het reactiemengsel werd gefil-
 treerd door Arbocel® en het filtraat in vacuüm tot een
 15 klein volume geconcentreerd. De oplossing werd behandeld
 met 10 % Pd/C (250 mg) en gedurende 72 uur bij kamertempe-
 ratuur onder een druk van 60 psi waterstof gehouden. Het
 reactiemengsel werd gefiltreerd door Arbocel® en het fil-
 traat in vacuüm geconcentreerd. De geproduceerde olie werd
 20 ingedampt uit ether (x3), hetgeen het titelproduct ople-
 verde; 1,43 g.

¹H-NMR (CD₃OD, 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
 25 (m, 5H), 7,35 (d, 1H) ppm.

MS (APCI): m/z = 565 [M+H]⁺

Bereiding 25:

(4-{2-[[(2R)-2-{[tert-Butyl (dimethyl) silyl]oxy}-2-{4-
 30 hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino]fenyl}ethyl) amino]-2-
 methylpropyl}fenyl) azijnzuur



35

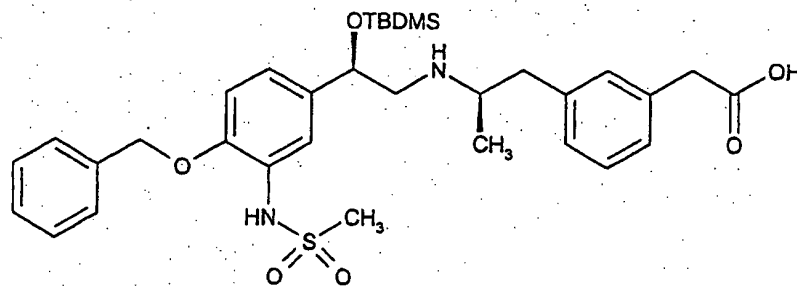
De ester van bereiding 24 (1,41 g, 2,50 mmol) werd opgelost in dioxaan (16 ml) en water (2 ml) en de oplossing druppelsgewijs behandeld met 5M natriumhydroxideoplossing (3,49 ml, 17,5 mmol). Het reactiemengsel werd gedurende 18 uur geroerd bij kamertemperatuur en vervolgens in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd opgenomen in water en gekoeld voordat werd behandeld met 2M zoutzuur (8,78 ml, 17,6 mmol). De oplossing werd verdund met ethylacetaat en in vacuüm geconcentreerd vanwege het ontbreken van scheiding. Het residu werd ingedampt uit ethylacetaat (x3), hetgeen het titelproduct opleverde; 1,67 g.

¹H-NMR (DMSO-D₆, 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.

MS (APCI): m/z = 551 [M+H]⁺

Bereiding 26:

(3-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(Benzoyloxy)-3-((methylsulfonyl)amino)fenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)amino)propyl)fenyl)azijnzuur



De ester van bereiding 6 (2,90 g, 4,5 mmol) werd opgelost in een oplossing van lithiumhydroxide (216 mg, 9,0 mmol) in water (30 ml) en tetrahydrofuran (60 ml) en het reactiemengsel gedurende 48 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd aangezuurd tot pH=6 met 2M

zoutzuur en in vacuüm geconcentreerd tot een klein volume. Het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (x2) en de organische lagen werden gecombineerd en gewassen met geconcentreerde zoutoplossing, gedroogd (magnesiumsulfaat en
 5 in vacuüm geconcentreerd, hetgeen het titelproduct opleverde.

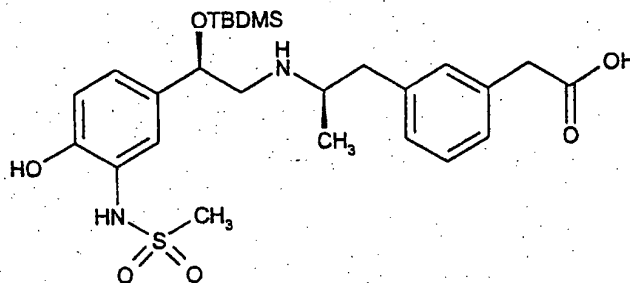
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,21 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,09 (d, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 4,91-4,94 (m,
 10 1H), 5,08 (s, 2H), 6,59 (bs, 3H), 6,90-6,93 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 4H), 7,35-7,42 (m, 5H), 7,49 (s, 1H) ppm.

MS (electrospray): $m/z = 627$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 27:

15 (3-((2R)-2-(((2R)-2-([tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-propyl)fenyl)azijnzuur

20



25

Het met een benzylgroep beschermde product van berei-
 ding 26 (250 mg, 0,40 mmol) werd toegevoegd aan een meng-
 30 sel van 20 % Pd/C (30 mg) en ammoniumformiaat (126 mg, 2,0
 mmol) in ethanol (15 ml) en het reactiemengsel gedurende 3
 uur verhit onder terugvloeiing. Men liet het reactiemeng-
 sel gedurende 18 uur staan bij kamertemperatuur en vervol-
 gens werd het in vacuüm geconcentreerd. Het residu, dat
 35 katalysator bevatte, werd gezuiverd door kolomchromatogra-
 fie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloorme-

thaan:methanol: ammonia (s.d. = 0,880) = 95:5:0,5 tot 90:10:1 tot 80:20:5, hetgeen het titelproduct opleverde.

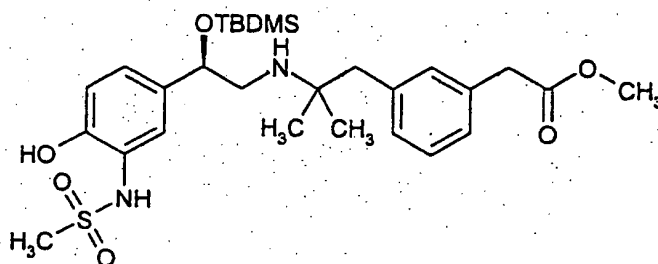
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : -0,07 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,14-3,49 (m, 3H), 3,53 (s, 2H), 5,00-5,03 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,06-7,17 (m, 3H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,45 (m, 1H) ppm.

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

10 **Bereiding 28:**

Methyl (3-(2-(((2R)-2-(4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)acetaat

15



20

Een oplossing van de met een benzylgroep beschermde alcohol van bereiding 21 (36,8 g, 56 mmol) in ethanol (550 ml) werd behandeld met ammoniumformiaat (16,0 g, 254 mmol) en 20 % palladiumhydroxide-op-koolstof (1,5 g). De ontstane suspensie werd gedurende 2 uur verhit tot 85°C. Na 2 uur werd meer 20 % palladiumhydroxide-op-koolstof (1,0 g) toegevoegd en het verhitten gedurende 1 uur voortgezet. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur, het werd gefiltreerd en het oplosmiddel in vacuüm verwijderd. Het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat (500 ml) en 2N ammonia (100 ml). De organische fase werd afgescheiden, gedroogd (magnesiumsulfaat) en het oplosmiddel in vacuüm verwijderd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd

met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d.=0,880 (95:5:-
0,5, betrokken op volume), hetgeen het titelproduct als
een bleekgele olie (20,6 g) opleverde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H),
5 0,80 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,66-2,91 (m,
7H), 3,62 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,58
(d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,21-7,25 (m,
1H), 7,30 (s, 1H) ppm.

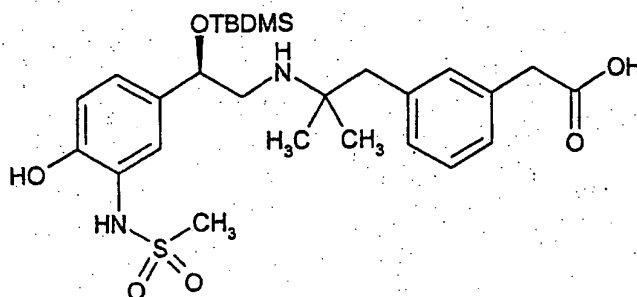
MS (electrospray): m/z = 565 [M+H]⁺

10

Bereiding 29:

(3-(2-[(2R)-2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(4-
hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-
methylpropyl)fenyl)azijnzuur

15



20

25 De ester van bereiding 28 (20,6 g, 36 mmol) werd op-
gelost in tetrahydrofuran (150 ml) en de oplossing drup-
pelsgewijs behandeld met 1M lithiumhydroxide in water (72
ml, 72 mmol). Het reactiemengsel werd gedurende 72 uur ge-
roerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd geneu-
30 traliseerd door de toevoeging van 1M zoutzuur (72 ml, 72
mmol) en geconcentreerd tot een klein volume. De waterfase
werd afgeschonken en het residu gewassen met water (2x50
ml). Het residu werd opnieuw opgelost in tetrahydrofuran
(50 ml) en toluen (50 ml) en het oplosmiddel in vacuüm
35 verwijderd, hetgeen de titelverbinding als een bleekbruin
schuim (20,17 g) gaf.

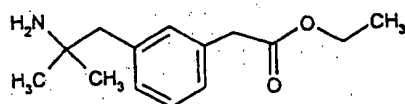
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : -0,14 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,91 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 2,93 (m, 5H), 3,23 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,03-7,16 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,60 (m, 1H).

5 MS (APCI): $m/z = 551$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 20a:

[3-(2-Amino-2-methylpropyl)fenyl]azijnzure ethylester

10



15

Een mengsel van het amide van bereiding 19 (151,4 g, 534 mmol), thiourem (48,7 g, 640 mmol) en azijnzuur (303 ml) in ethanol (1,5 l) werd onder een stikstofatmosfeer gedurende 5 uur verhit onder terugvloeiing. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en de suspensie werd *in vacuüm* geconcentreerd. De residuen werden azeotropisch ingedampt uit toluen (2 x 900 ml), vervolgens behandeld met ethanol (1,5 l) en gedurende 1 uur geroerd. Het vaste neerslag werd verwijderd door filtratie en het filtraat gekoeld in een ijsbad, behandeld met 98 % zwavelzuur (227 ml) en gedurende 1 uur geroerd bij omgevingstemperatuur. De oplossing werd geconcentreerd *in vacuüm* ter verwijdering van het grootste gedeelte van de ethanol en de pH op 9 gebracht met natriumbicarbonaat in water. Het vaste neerslag werd verwijderd door filtratie en gewassen met water (300 ml) en vervolgens ethylacetaat (1,0 l). De lagen van het gecombineerde tweefasenfiltraat en de wasvloeistoffen werden gescheiden en de waterlaag werd opnieuw geëxtraheerd met ethylacetaat (1,0 l + 500 ml). De gecombineerde extracten in ethylacetaat werden gedroogd op

20

25

30

35

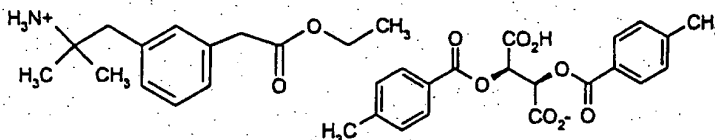
magnesiumsulfaat, gefiltreerd en *in vacuüm* geconcentreerd, hetgeen de titelverbinding als een bruine olie (89,5 g) gaf.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ: 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H),
 5 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (k, 2H), 7,06 (m, 3H),
 7,21 (m, 1H)

Bereiding 20b:

10 **[3-(2-Amino-2-methylpropyl)fenyl]azijnzure ethylester, di-**
p-toluoyl-L-tartraat

15

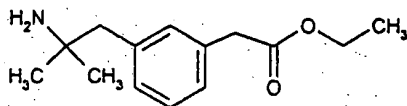


20

Een oplossing van het amine uit bereiding 20a (124,9 g, 531 mmol) in acetonitril (1,0 l) werd behandeld met een oplossing van di-p-toluoyl-L-wijnsteenzuur (194,8 g, 504 mmol) in acetonitril (750 ml). De ontstane slurry werd gedurende 3 uur geroerd en het vaste neerslag geïsoleerd
 25 door filtratie en gewassen met acetonitril (2x250 ml), hetgeen de titelverbinding als een gebroken-witte, vaste stof (210 g) gaf.

30

¹H-NMR (d₆-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 (k, 2H),
 5,61 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 5H),
 7,80 (d, 4H)

Bereiding 20c:**[3-(2-Amino-2-methylpropyl)fenyl]azijnzure ethylester**

10

Een oplossing van kaliumcarbonaat (37,90 g, 274,22 mmol) in water (213 ml) werd toegevoegd aan een suspensie van bereiding 20b (42,62 g, 68,56 mmol) in propionitril (213 ml) en geroerd tot alle vaste stof was opgelost. De fasen werden vervolgens gescheiden en de propionitrilfase gewassen met water (107 ml). De oplossing werd onder verminderde druk teruggebracht tot een volume van ongeveer 30 ml, hetgeen de titelverbinding als een oplossing in propionitril gaf. Een monster werd verwijderd en drooggedampt, waarbij een monster voor het bepalen van het gewicht werd verkregen, en de opbrengst bleek 81 % te zijn.

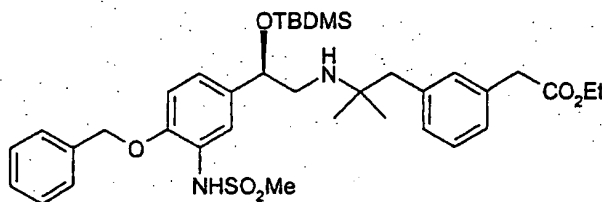
¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ: 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (k, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 1H)

25

Bereiding 21a:

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

30

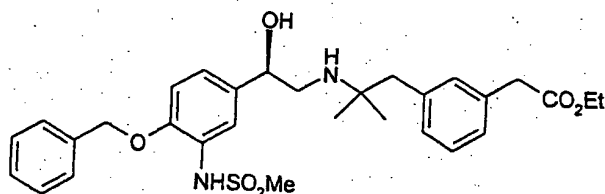


35

N-[2-(Benzyloxy)-5-((1R)-2-broom-1-([tert-butyl(di-
methyl)silyl]oxy)ethyl)fenyl]methaansulfonamide (14,34 g,
27,88 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van berei-
ding 20c (13,12 g, 55,75 mmol) in propionitril (15 ml).
5 Het mengsel werd vervolgens gedurende 3 dagen verhit onder
terugvloeiing. De oplossing werd verdund met propionitril
(55 ml) en men liet afkoelen tot 20-25°C. De oplossing
werd gewassen met 1M HCl_(aq.) (70 ml) en vervolgens water
(35 ml, en de oplossing werd rechtstreeks in de volgende
10 stap gebruikt, waarbij werd aangenomen dat de opbrengst
100 % bedroeg.

Bereiding 28a:

**Ethyl-(R)-2-(3-(2-[2-hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-methaansul-
15 fonamidofenyl)ethylamino]-2-methylpropyl)fenyl)acetaat**

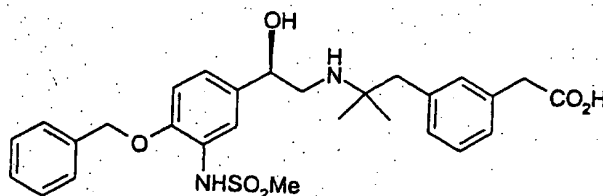


25 Triethylaminetrihydrofluoride (9,1 ml, 8,99 g, 55,76
mmol) werd toegevoegd aan de oplossing van bereiding 21a
(18,64 g, 27,88 mmol) in propionitril (72 ml). De oplos-
sing werd gedurende 3 uur geroerd bij 20-25°C. De reactie
werd vervolgens afgebroken met 5M NH_{3(aq.)} (72 ml), geduren-
30 de 10 min geroerd en de fasen werden gescheiden. De oplos-
sing in propionitril werd vervolgens gewassen met water
(72 ml) en de oplossing rechtstreeks in de volgende stap
gebruikt, waarbij werd aangenomen dat de opbrengst 100 %
bedroeg.

35

Bereiding 29a:

(R)-2-(3-{2-[2-Hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-methaansulfonamido)fenyl]ethylamino}-2-methylpropyl)fenyl)azijnzuur



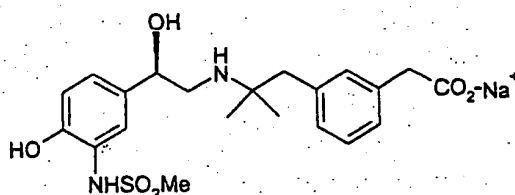
Een oplossing van natriumhydroxide (6,69 g, 167,28
 15 mmol) in water (72 ml) werd toegevoegd aan de oplossing
 van bereiding 28a (15,47 g, 27,88 mmol) in propionitril
 (72 ml). Het tweefasenmengsel werd vervolgens gedurende 3
 uur krachtig geroerd. Men liet de fasen scheiden en de wa-
 terfase werd gewassen met nieuwe propionitril (72 ml) en
 20 vervolgens verdund met 1,4-dioxaan (72 ml). De pH van de
 oplossing werd vervolgens op pH=6-7 gebracht door toevoe-
 ging van 37 gew.%/gew. HCl_(aq.) en de ontstane suspensie ge-
 durende 1 uur geroerd. De suspensie werd vervolgens gefil-
 treerd, op het filtreerpapier gewassen met water en ver-
 25 volgens gedroogd, hetgeen de titelverbinding als een ge-
 broken-witte, vaste stof (13,55 g, 92 % over 3 stappen)
 gaf.

¹H-NMR (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),
 30 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.

Bereiding 29b:

35 **(R)-2-(3-{2-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methaansulfonami-
 dofenyl)ethylamino]-2-methylpropyl)fenyl)azijnzure natri-
 umzout**

5

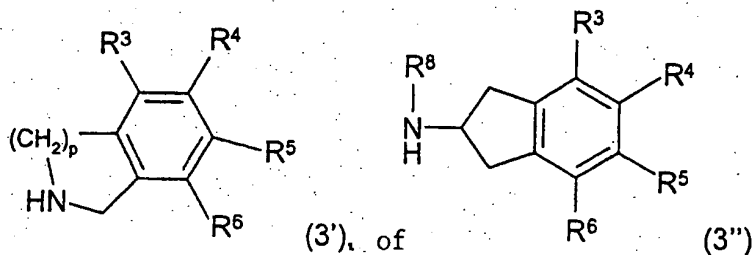


Een oplossing van natriumhydroxide (1,40 g, 35,05
 10 mmol) in water (100 ml) werd toegevoegd aan een suspensie
 van bereiding 29a (18,46 g, 35,05 mol) in methanol (600
 ml). Het mengsel werd gedurende 5 uur bij 60°C en 150 psi
 gehydrogeneerd over 20 gew.% palladiumhydroxide-op-kool-
 stof. Het mengsel werd gefiltreerd ter verwijdering van de
 15 katalysatorresten en vervolgens onder verminderde druk te-
 ruggebracht tot een volume van 100 ml. Het mengsel werd
 gedestilleerd en onder verminderde druk werd het con-
 stante volume in acetonitril gehandhaafd. De ontstane sus-
 pensie werd gefiltreerd en op het papier gewassen met ace-
 20 tonitril, en vervolgens gedroogd, hetgeen de titelverbin-
 ding als een gebroken-witte, vaste stof (15,34 g, 95%) be-
 zorgde.

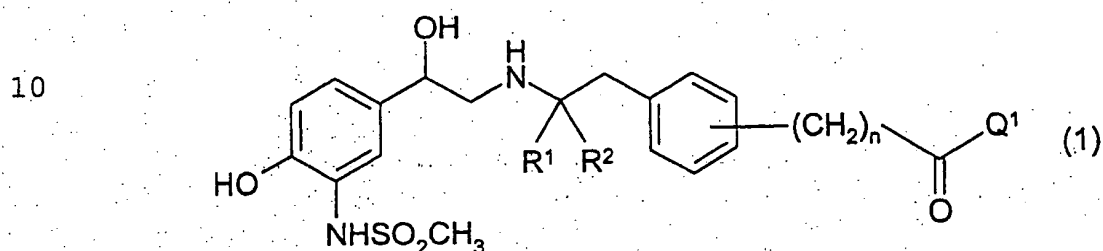
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,70
 (s, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,44 (s, 2H),
 25 4,60-4,63 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (d,
 1H), 7,11 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,34 (s,
 1H) ppm.

De verbindingen met de formule 29b kunnen vervolgens
 in reactie worden gebracht met een geschikt amine met de
 30 formule NHR⁸-Q²-A (3)

35



in aanwezigheid van een gebruikelijk koppelingsmiddel zoals 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of dicyclohexylcarbodiimide in een geschikt oplosmiddel zoals pyridine, dimethylformamide of dimethylacetamide, waarbij een verbinding met de formule (1) wordt verkregen:



waarin R^1 en R^2 methyl zijn en n 1 is.

20 **Bereidingen 30-106**

Het geschikte carbonzuur uit bereiding 23, 25, 27 of 29 (0,15 mmol) werd opgelost in een oplossing van 1-hydroxybenzotriazoolhydraat (22 mg, 0,16 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (34 mg, 0,18 mmol) en N-ethyl-diisopropylamine (130 μ l, 0,73 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 ml). De oplossing werd behandeld met het geschikte amine (0,23 mmol) en het reactiemengsel gedurende 18 uur geschud bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu verdeeld tussen dichloormethaan (3 ml) en water (1 ml). De fasen werden gescheiden de organische laag werd gewassen met geconcentreerde zoutoplossing (1 ml), gedroogd op natriumsulfaat en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silica-gel, waarbij werd geelueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) = 98:2:0 tot

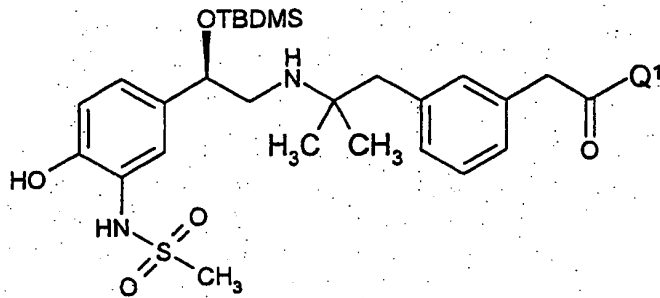
35

96:4:0,5 tot 94:6:0,5, hetgeen het gewenste product opleverde.

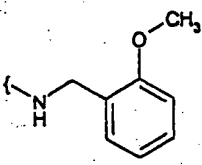
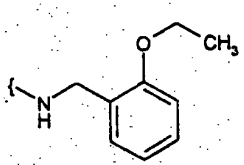
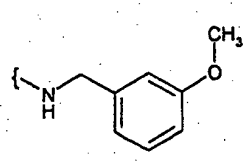
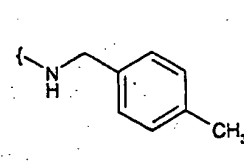
Als alternatief kan de volgende werkwijze worden gebruikt voor de synthese van de bereidingen 30 tot en met
5 106:

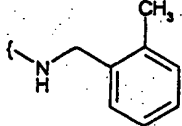
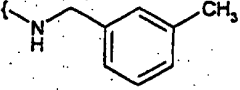
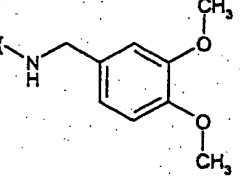
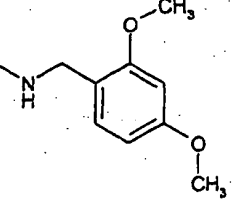
Een oplossing van het geschikte zuur uit bereiding 23, 25, 27 of 29 (36 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (200 ml) wordt behandeld met 1-hydroxybenzotriazoolhydraat (5,26 g, 39 mmol), het geschikte amine (43 mmol) en 1-(3-
10 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (7,5 g, 39 mmol). Men laat de ontstane suspensie gedurende 18 uur roeren bij kamertemperatuur. Het oplosmiddel wordt in *vacuüm* verwijderd en het residu verdeeld tussen dichloormethaan (400 ml) en water (100 ml). De organische fase
15 wordt afgescheiden, gewassen met verzadigde natriumchloride in water (100 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en het oplosmiddel in *vacuüm* verwijderd. Het residu wordt gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij wordt geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ethyl-
20 acetaat:ammonia (s.d. = 0,880) (95:5:0:0,5, overgaand naar 0:5:95:0), betrokken op volume), hetgeen het gewenste product oplevert.

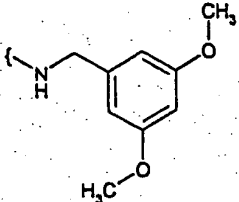
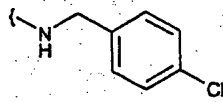
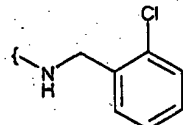
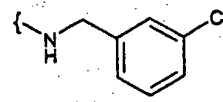
bereidingen 30 t/m 65

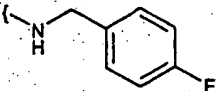
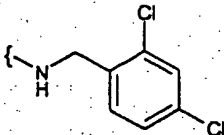
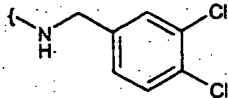
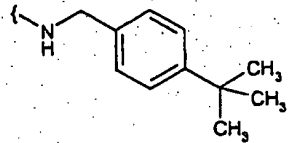


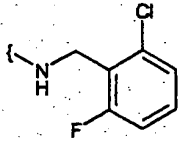
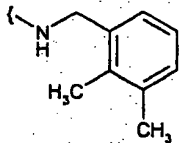
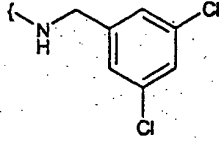
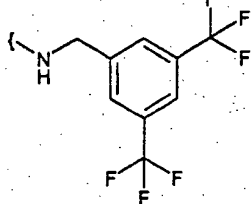
No	Q ¹	Data
30		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.07 (m, 6H), 2.63-2.87 (m, 7H), 3.61 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03-7.28 (m, 9H), 7.35 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 640 [M+H] ⁺
31		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 670 [M+H] ⁺

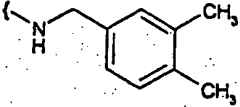
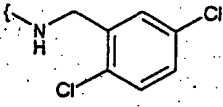
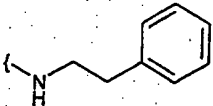
32	 <p>The structure shows a polymer chain with a repeating unit containing a methoxy group (-OCH₃) and a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) attached to the backbone.</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.07 (m, 6H), 2.62-2.88 (m, 7H), 3.56 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.33 (m, 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. MS (electrospray) m/z 670 [M+H] ⁺
33	 <p>The structure shows a polymer chain with a repeating unit containing an ethoxy group (-OCH₂CH₃) and a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) attached to the backbone.</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (APCI) m/z 684 [M+H] ⁺
34	 <p>The structure shows a polymer chain with a repeating unit containing a methoxy group (-OCH₃) and a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) attached to the backbone in the para position.</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 670 [M+H] ⁺
35	 <p>The structure shows a polymer chain with a repeating unit containing a methyl group (-CH₃) and a benzyl group (-CH₂-C₆H₅) attached to the backbone in the para position.</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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) MS (APCI) m/z 654 [M+H] ⁺

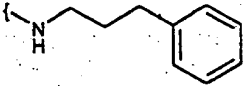
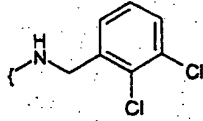
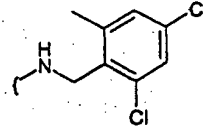
36		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.62-2.88 (m, 7H), 2.60 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.01-7.17 (m, 7H), 7.24 (m, 1H), 7.33 (m, 1H) ppm. MS (APCI) m/z 654 [M+H] ⁺
37		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (APCI) m/z 654 [M+H] ⁺
38		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (APCI) m/z 700 [M+H] ⁺
39		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (APCI) m/z 700 [M+H] ⁺

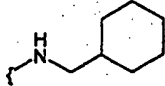
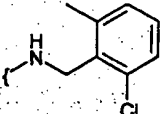
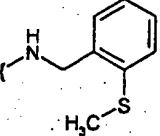
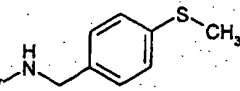
40		$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : -0.17 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.64-2.87 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 4.35 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.29 (m, 3H), 6.62 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 1H) ppm. MS (APCI) m/z 700 $[\text{M}+\text{H}]^+$
41		$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 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) MS (APCI) m/z 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$
42		$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 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) MS (APCI) m/z 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$
43		$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 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) MS (APCI) m/z 674 $[\text{M}+\text{H}]^+$

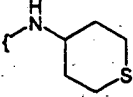
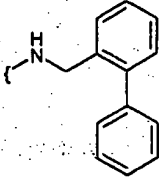
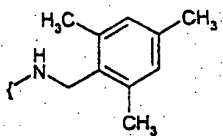
44		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.20 (s, 3H), -0.11 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.61-2.86 (m, 7H), 3.60 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.93 (t, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 1H) MS (APCI) m/z 658 [M+H] ⁺
45		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 708 [M+H] ⁺
46		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 708 [M+H] ⁺
47		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 696 [M+H] ⁺

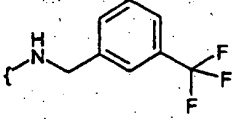
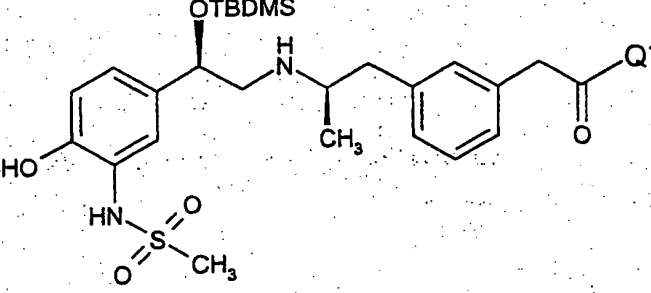
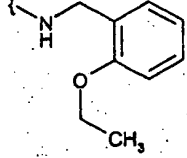
48		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 3H), 2.86 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.00-7.35 (m, 8H), 7.38 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 690 [M-H] ⁻
49		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (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. MS (electrospray) m/z 668 [M+H] ⁺
50		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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)
51		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 774 [M-H] ⁻

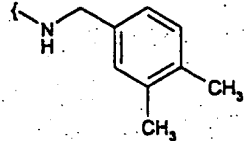
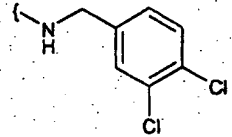
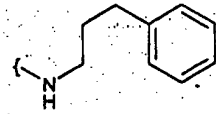
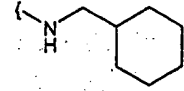
52		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 7H), 2.65-2.75 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.96-7.08 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.42 (s, 1H) MS (electrospray) m/z 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 666 $[\text{M}-\text{H}]^-$
53		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) 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). MS (electrospray) m/z 708 $[\text{M}+\text{H}]^+$
54		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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. MS (electrospray) m/z 654 $[\text{M}+\text{H}]^+$

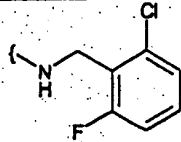
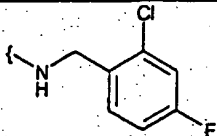
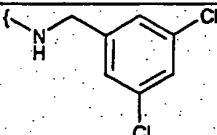
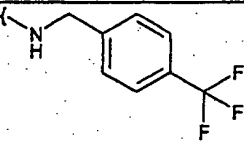
55		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : -0.14 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 4H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.41 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 668 $[\text{M}+\text{H}]^+$
56		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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. MS (electrospray) m/z 708/710 $[\text{M}+\text{H}]^+$
57		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 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. MS (electrospray) m/z 720/722 $[\text{M}-\text{H}]^-$

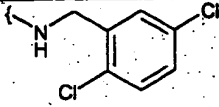
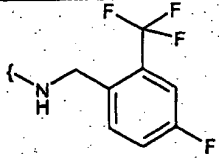
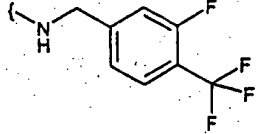
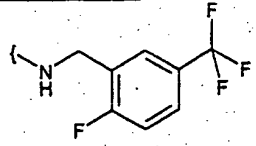
58		¹ HNMR (400MHz, CD ₃ OD) δ : -0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.89-0.99 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.21-1.30 (m, 3H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 5H), 2.68-2.78 (m, 3H), 2.89-2.94 (m, 4H), 3.04-3.06 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.71-4.75 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (dd, 2H), 7.14-7.27 (m, 3H), 7.41 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 646 [M+H] ⁺
59		¹ HNMR (400MHz, CD ₃ OD) 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. MS (electrospray) m/z 688/690 [M+H] ⁺
60		¹ HNMR (CD ₃ OD, 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). MS (electrospray) m/z 684 [M-H] ⁻
61		¹ HNMR (CD ₃ OD, 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). MS (electrospray) m/z 684 [M-H] ⁻

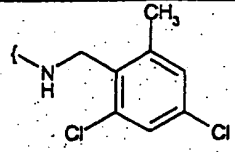
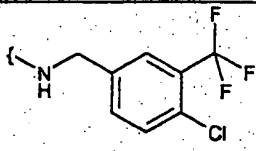
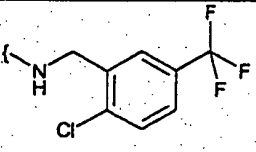
62		$^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$: 0.00 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.61-1.70 (m, 3H), 2.29-2.33 (m, 3H), 2.73-3.06 (m, 9H), 3.08 (s, 3H), 3.68-3.69 (d, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.52 (s, 1H) ppm. MS (APCI) m/z 650 $[\text{M}+\text{H}]^+$
63		$^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$: -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. MS (electrospray) m/z 716 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 738 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
64		$^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$: -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. MS (electrospray) m/z 682 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 704 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

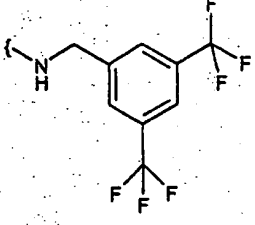
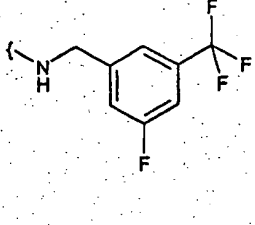
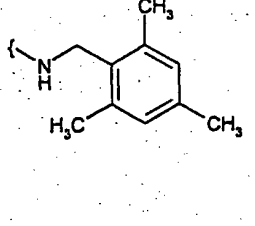
65		$^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta : -0.13 (\text{s}, 3\text{H}), 0.04 (\text{s}, 3\text{H}), 0.85 (\text{s}, 9\text{H}), 1.10 (\text{s}, 3\text{H}), 1.11 (\text{s}, 3\text{H}), 2.68-2.93 (\text{m}, 7\text{H}), 3.59 (\text{s}, 2\text{H}), 4.47 (\text{s}, 2\text{H}), 4.72-7.75 (\text{dd}, 1\text{H}), 6.90 (\text{d}, 1\text{H}), 7.09-7.06 (\text{m}, 2\text{H}), 7.15-7.16 (\text{m}, 1\text{H}), 7.20-7.27 (\text{m}, 2\text{H}), 7.41-7.42 (\text{d}, 1\text{H}), 7.51-7.57 (\text{m}, 4\text{H}) \text{ ppm.}$ MS (electrospray) m/z 708 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 730 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
<p>bereidingen 66 t-m 94</p> 		
No	Q ¹	Data
66		$^1\text{HNMR} (\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta : -0.17 (\text{s}, 3\text{H}), -0.03 (\text{s}, 3\text{H}), 0.81 (\text{s}, 9\text{H}), 1.00 (\text{t}, 3\text{H}), 1.25 (\text{s}, 3\text{H}), 2.52-2.88 (\text{m}, 8\text{H}), 3.51 (\text{m}, 2\text{H}), 3.94 (\text{q}, 2\text{H}), 4.43 (\text{m}, 2\text{H}), 4.67 (\text{m}, 1\text{H}), 6.26 (\text{m}, 1\text{H}), 6.60 (\text{d}, 1\text{H}), 6.77-6.88 (\text{m}, 4\text{H}), 7.01 (\text{m}, 1\text{H}), 7.05 (\text{m}, 1\text{H}), 7.22 (\text{m}, 4\text{H}) \text{ ppm.}$ MS (electrospray) m/z 670 $[\text{M}+\text{H}]^+$

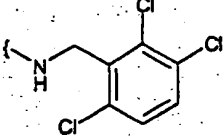
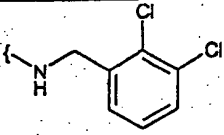
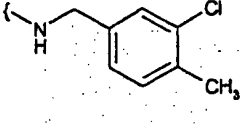
67	 <p>Chemical structure of N-(2,4-dimethylphenyl)ethan-1-amine: A benzene ring with methyl groups at the 2 and 4 positions, and an ethylamine group (-NH-CH₂-CH₂-) at the 1 position.</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.16 (s, 3H), -0.09 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.07 (m, 3H), 2.19 (m, 6H), 2.62 (m, 2H), 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. MS (electrospray) m/z 654 [M+H] ⁺
68	 <p>Chemical structure of N-(2,4-dichlorophenyl)ethan-1-amine: A benzene ring with chlorine atoms at the 2 and 4 positions, and an ethylamine group (-NH-CH₂-CH₂-) at the 1 position.</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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) MS (APCI) m/z 694 [M+H] ⁺
69	 <p>Chemical structure of N-(2-phenylethyl)ethan-1-amine: A benzene ring attached to a 2-phenylethyl group (-CH₂-CH₂-C₆H₅), which is further attached to an ethylamine group (-NH-CH₂-CH₂-).</p>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 654 [M+H] ⁺
70	 <p>Chemical structure of N-(cyclohexylethyl)ethan-1-amine: A cyclohexane ring attached to an ethylamine group (-NH-CH₂-CH₂-).</p>	¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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) ppm. MS (electrospray) m/z 630 [M-H] ⁻

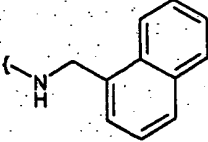
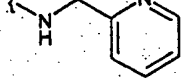
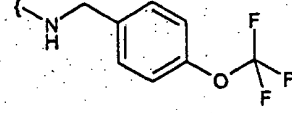
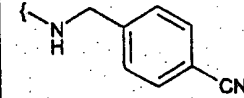
71		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.17 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.01 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.46 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.01-7.15 (m, 4H), 7.22-7.31 (m, 3H) MS (electrospray) m/z 676 [M-H] ⁻
72		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 676 [M-H] ⁻
73		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 694 [M+H] ⁺
74		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 692 [M-H] ⁻

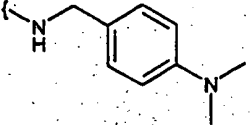
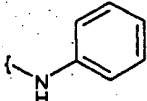
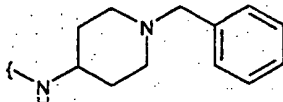
75		$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : -0.16 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.87 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.31 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 692 [M-H] ⁻
76		$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD , 400MHz) 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), 6.79 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.44 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 710 [M-H] ⁻
77		$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD , 400MHz) 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), 6.79 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.53 (m, 2H) MS (electrospray) m/z 710 [M-H] ⁻
78		$^1\text{HNMR}$ (CD_3OD , 400MHz) 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), 6.80 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.56 (m, 2H) MS (electrospray) m/z 710 [M-H] ⁻

79		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.79 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.65 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.31 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 706 [M-H] ⁻
80		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (s, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 728 [M+H] ⁺
81		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.56 (m, 3H) ppm. MS (electrospray) m/z 728 [M+H] ⁺

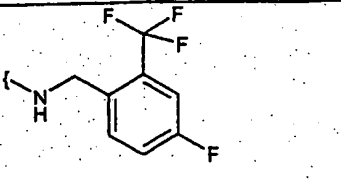
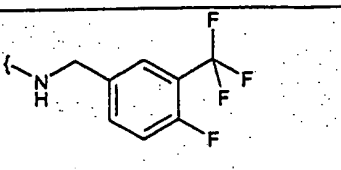
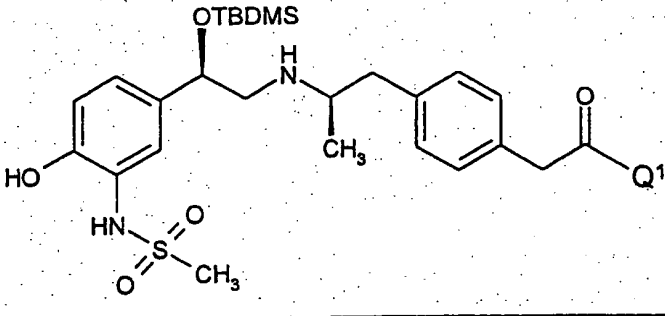
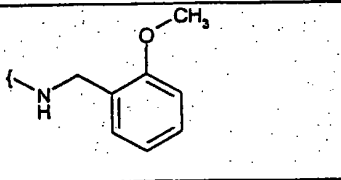
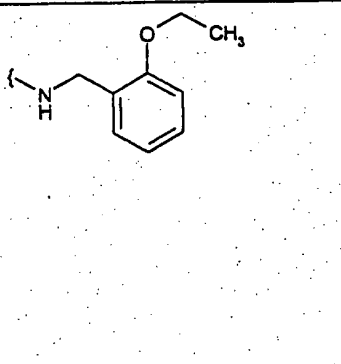
82		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.80 (m, 3H) MS (electrospray) m/z 762 [M+H] ⁺
83		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: -0.18 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 1.04 (d, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 3.02 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.36 (s, 1H) MS (electrospray) m/z 712 [M+H] ⁺
84		¹ HNMR(400MHz, CD ₃ OD) 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. MS (electrospray) m/z 668 [M+H] ⁺ , 690 [M+Na] ⁺

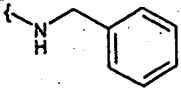
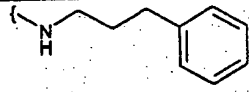
85		¹ HNMR(400MHz, CD ₃ OD) δ : -0.16 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.05 (d, 3H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 4.69-4.71 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 728/730 [M+H] ⁺ , 750/752 [M+Na] ⁺
86		¹ HNMR(400MHz, CD ₃ OD) 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. MS (electrospray) m/z 692 [M-H] ⁻
87		¹ HNMR(400MHz, CD ₃ OD) 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. MS (electrospray) m/z 674 [M+H] ⁺ , 672 [M-H] ⁻

88		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 676 [M+H] ⁺
89		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 627 [M+H] ⁺
90		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 710 [M+H] ⁺
91		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 650 [M+H] ⁺

92		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 669 [M+H] ⁺
93		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 612 [M+H] ⁺
94		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 709 [M+H] ⁺

bereidingen 95 t/m 102		
95		MS (electrospray) m/z 710 [M+H] ⁺
96		MS (electrospray) m/z 742 [M+H] ⁺
97		MS (electrospray) m/z 742 [M+H] ⁺
98		MS (electrospray) m/z 776 [M+H] ⁺
99		MS (electrospray) m/z 726 [M+H] ⁺
100		MS (electrospray) m/z 726 [M+H] ⁺

101		MS (electrospray) m/z 726 [M+H] ⁺
102		MS (electrospray) m/z 726 [M+H] ⁺
<p>bereidingen 103 t/m 106</p> 		
103		MS (electrospray) m/z 656 [M+H] ⁺
104		¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 670 [M+H] ⁺

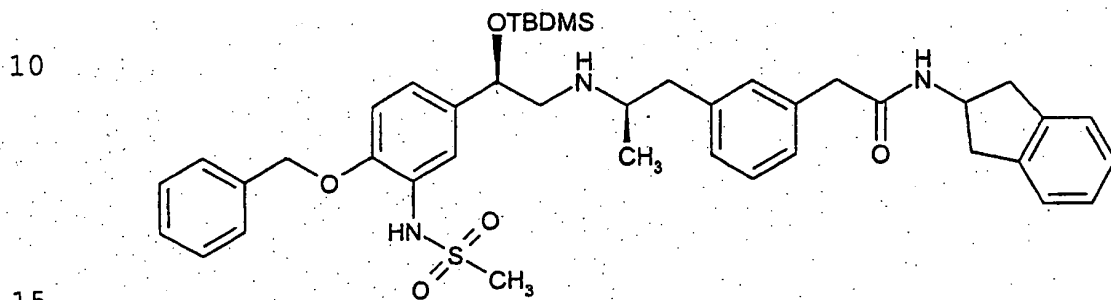
105	 <chem>C1=CC=CC=C1CNCC1=CC=CC=C1</chem>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: -0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.10 (d, 3H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.85 (s, 1H), 4.50-4.60 (m, 3H), 6.20 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.20-7.40 (m, 6H) ppm. MS (electrospray) m/z 626 [M+H] ⁺
106	 <chem>C1=CC=CC=C1CNCCCC1=CC=CC=C1</chem>	¹ HNMR (CDCl ₃ , 400MHz) 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. MS (APCI) m/z 654 [M+H] ⁺

Bereidingen 95 - 102:

niet gezuiverd door middel van kolomchromatografie

Bereiding 107:

5 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(4-(Benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)-
amino]fenyl)-2-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-
amino]propyl)fenyl)-N-(2,3-dihydro-1H-indeen-2-yl)aceet-
amide



Het carbonzuur van bereiding 26 (200 mg, 0,32 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van 1-hydroxy-
20 benzotriazolhydraat (48 mg, 0,36 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (74 mg, 0,42 mmol), N-ethyl-diisopropylamine (226 μ l, 1,26 mmol) en indan-2-ylamine (51 mg, 0,42 mmol) in N,N-dimethyl-formamide (3 ml). Het reactiemengsel werd gedurende 18 uur geroerd
25 bij kamertemperatuur en vervolgens in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat en water en de organische lagen werden afgescheiden, gedroogd (magnesiumsulfaat) en in vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel,
30 waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:ethanol =99:1 tot 98:2, hetgeen het titelproduct opleverde; 157 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (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),
35 6,91-7,11 (m, 10H), 7,40 (m, 6H) ppm.

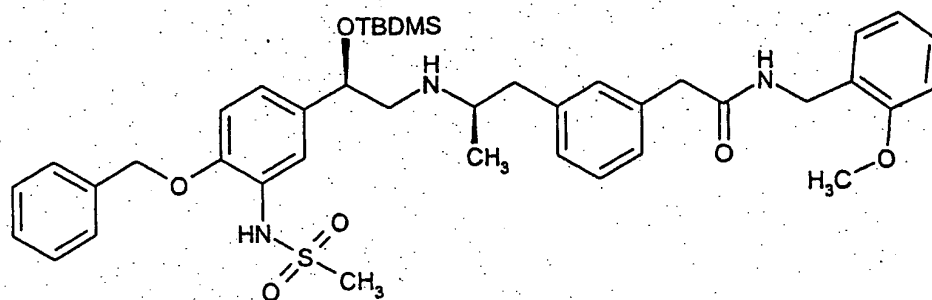
MS (APCI): $m/z = 742$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 108:

2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(benzyloxy)-3-(methylsulfonyl)amino)fenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)amino)propyl)fenyl)-N-(2-methoxybenzyl)acetamide

5

10



15

De titelverbinding werd bereid door middel van een werkwijze die overeenkwam met die welke werd beschreven voor bereiding 7, waarbij het carbonzuur van bereiding 26 en 2-methoxybenzylamine werden gebruikt.

$^1\text{H-NMR}$ (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), 6,77-7,08 (m, 7H), 7,12 (m, 4H), 7,40 (m, 5H) ppm.

20

MS (APCI): $m/z = 746$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

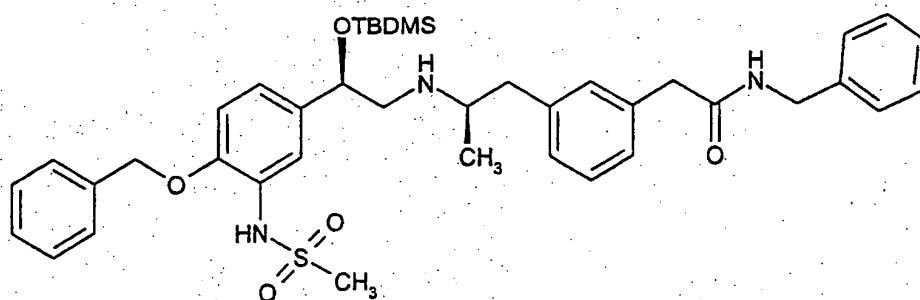
25

Bereiding 109:

N-Benzyl-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-(4-(benzyloxy)-3-(methylsulfonyl)amino)fenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)amino)propyl)fenyl)acetamide

30

35



De titelverbinding werd bereid door middel van een werkwijze die overeenkwam met die welke werd beschreven voor bereiding 107, waarbij het carbonzuur van bereiding 26 en benzylamine werden gebruikt.

5 $^1\text{H-NMR}$ (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.

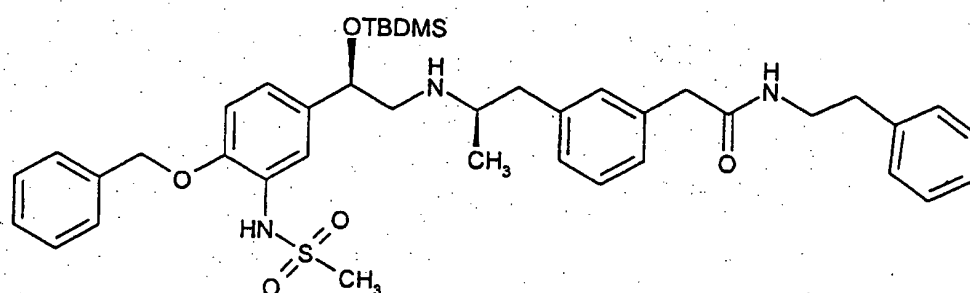
10 MS (APCI): $m/z = 716$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 110:

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(4-(Benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-amino]propyl}fenyl)-N-(2-fenylethyl)acetamide

15

20



25

De titelverbinding werd bereid door middel van een werkwijze die overeenkwam met die welke werd beschreven voor bereiding 107, waarbij het carbonzuur van bereiding 26 en fenethylamine werden gebruikt.

30 $^1\text{H-NMR}$ (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.

35 MS (APCI): $m/z = 730$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

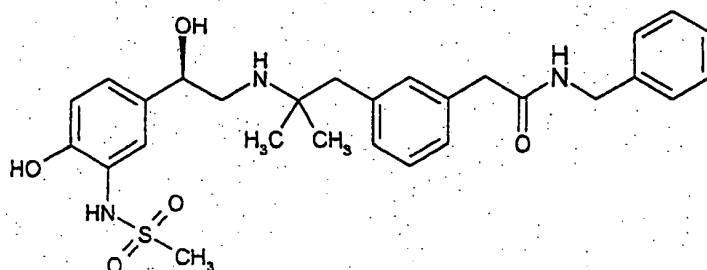
Voorbeelden 1-77

De geschikte beschermde alcohol (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Indien een vast product neersloeg werd het reactiemengsel gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1, betrokken op volume), hetgeen de titelverbinding gaf. Indien geen product neersloeg werd het reactiemengsel *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct opleverde.

Als alternatief kan de volgende werkwijze worden gebruikt voor de bereiding van de voorbeelden 1 tot en met 77. Een oplossing van de geschikte beschermde alcohol van de bereidingen 30 tot en met 106 (25,4 mmol) in methanol (450 ml) werd behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (6,6 g, 178 mmol) in water (200 ml) en de ontstane oplossing gedurende 24 uur verwarmd tot 40°C. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en het neerslag werd afgefiltreerd en gewassen met methanol:water (50:50, betrokken op volume, 100 ml). De vaste stof werd gesuspenseerd in ethanol (150 ml) en gedurende 30 min verwarmd tot 65°C, men liet afkoelen tot kamertemperatuur en er werd gefiltreerd, waarbij de vaste stof werd gewassen met diethylether (50 ml). Herkristallisatie uit pyridine en water (1:1, 150 ml) gaf de gewenste verbinding.

Voorbeeld 1:

N-Benzyl-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-
35 acetamide



10 Bereiding 30 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het

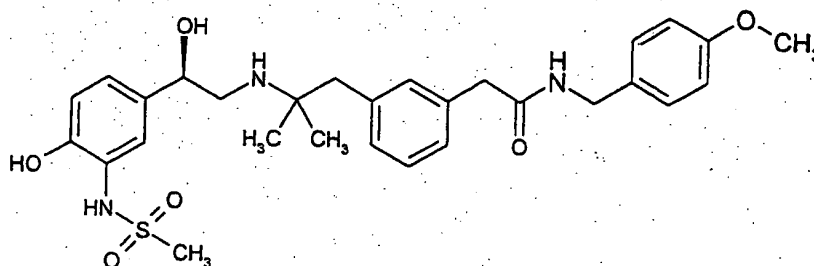
15 reactiemengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het tittelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

20 $^1\text{H-NMR}$ (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)

MS (electrospray): $m/z = 526$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 **Voorbeeld 2:**

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



35

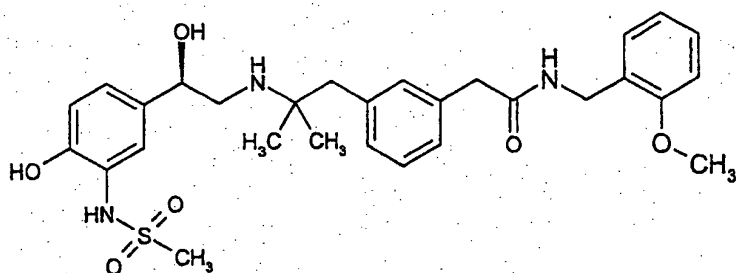
Bereiding 31 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het tittelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

MS (electrospray): $m/z = 556$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Voorbeeld 3:

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



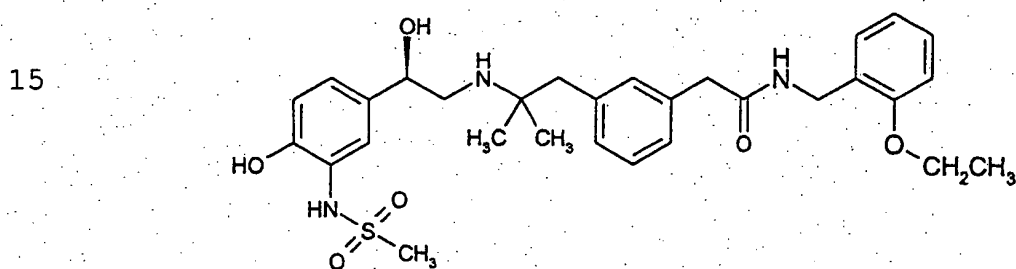
Bereiding 32 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij

werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H),
 5 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)
 MS (electrospray): m/z = 556 [M+H]⁺

Voorbeeld 4:

10 N-(2-Ethoxybenzyl-2-(3-(2-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl)-fenyl)acetamide



Bereiding 33 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij
 25 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in *vacuüm* geconcentreerd en het residu
 30 werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

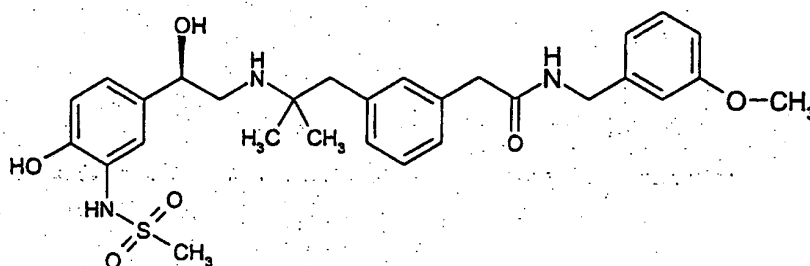
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,66-1,88 (m, 7H), 3,53 (m, 2H), 4,01 (k, 2H),
 35 4,36 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,79-6,91 (m, 3H), 7,01-7,22 (m, 7H), 7,35 (m, 1H) ppm.

MS (electrospray): m/z = 570 [M+H]⁺

Voorbeeld 5:

2-(3-{2-[[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(3-methoxybenzyl)aceetamide

5



10

15

Bereiding 34 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

20

$^1\text{H-NMR}$ (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.

25

MS (electrospray): m/z = 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

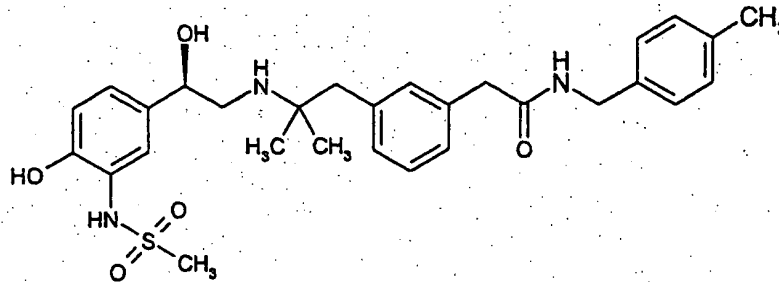
30

Voorbeeld 6:

2-(3-{2-[[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(4-methylbenzyl)aceetamide

35

5



10 Bereiding 35 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het tittelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

20 $^1\text{H-NMR}$ (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.

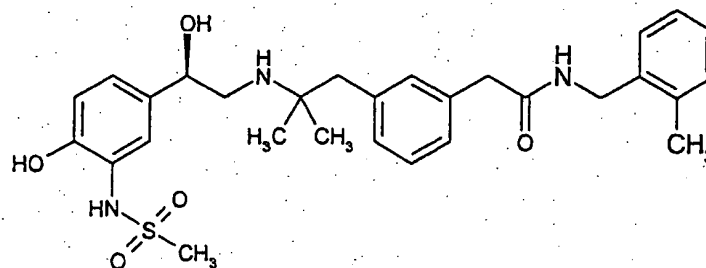
MS (electrospray): $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Voorbeeld 7:

2-(3-{2-[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methanesulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(2-methylbenzyl)acetamide

30



35

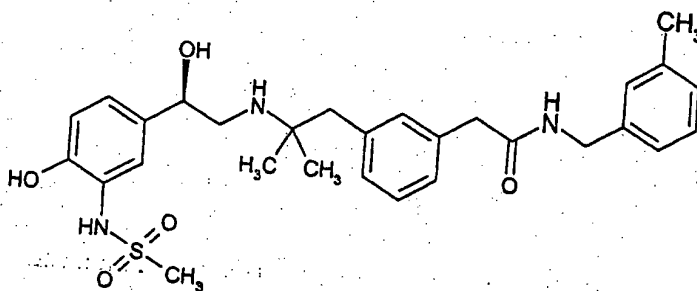
Bereiding 36 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

MS (electrospray): $m/z = 540$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Voorbeeld 8:

2-(3-{2-[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl]amino}-2-methylpropyl}fenyl)-N-(3-methylbenzyl)aceetamide



30

Bereiding 37 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij

werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

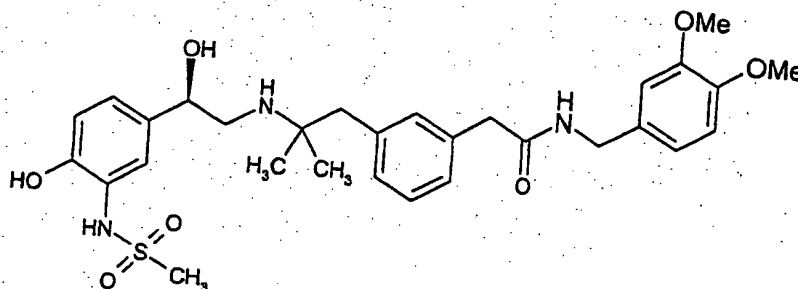
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,65-2,86 (m, 7H), 3,56 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98-7,22 (m, 9H), 7,36 (m, 1H) ppm.

MS (electrospray): m/z = 540 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Voorbeeld 9:**

N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

15



20

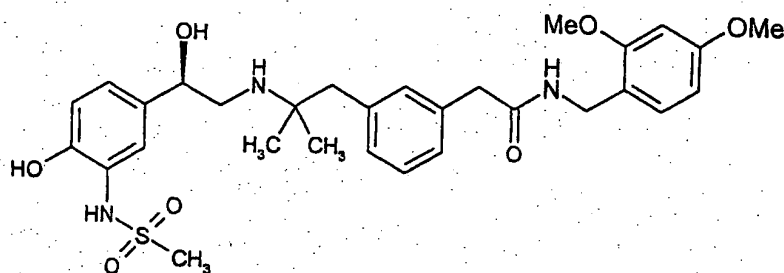
Bereiding 38 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μl). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

MS (electrospray): $m/z = 586 [M+H]^+$

Voorbeeld 10:

N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetamide



15

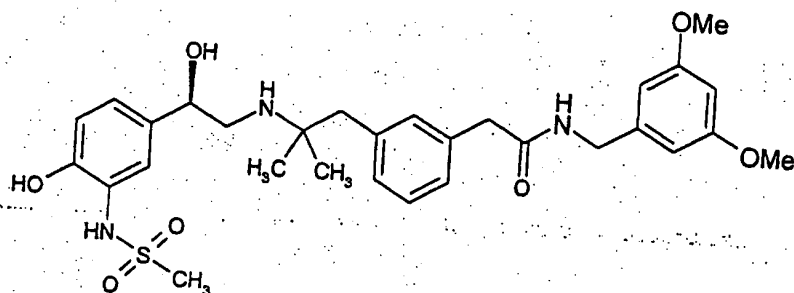
Bereiding 39 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

MS (electrospray): $m/z = 586 [M+H]^+$

Voorbeeld 11:

N-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetamide



5

10 Bereiding 40 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het

15 reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het tittelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

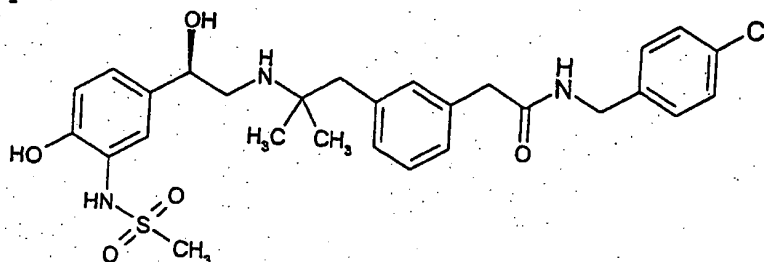
20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,90 (m, 7H), 3,64 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,28 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,37 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,01-7,20 (m, 5H), 7,37 (m, 1H).

MS (electrospray): $m/z = 586$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Voorbeeld 12:

N-(4-Chloorbenzyl)-2-(3-(2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)acetamide



35

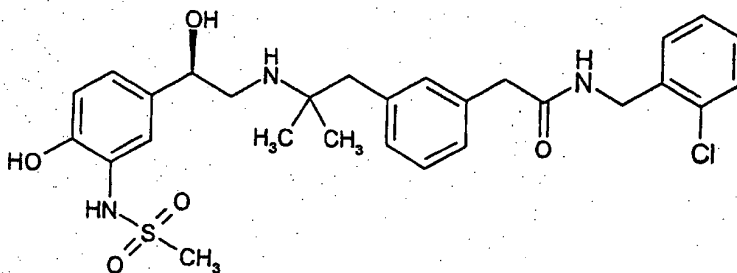
Bereiding 41 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in *vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het tittelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

¹H-NMR (CD₃OD, 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)

MS (electrospray): m/z = 560 [M+H]⁺

Voorbeeld 13:

N-(2-Chloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetamide



Bereiding 42 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in *vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d.

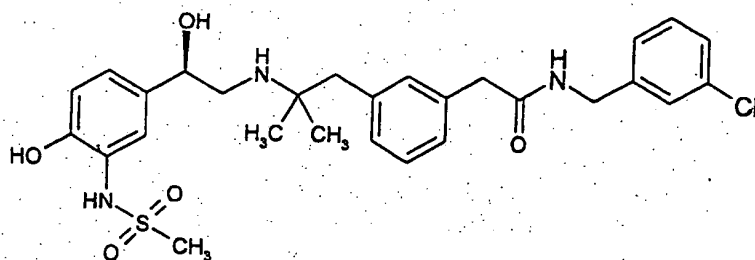
= 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

¹H-NMR (CD₃OD, 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)

MS (electrospray): m/z = 560 [M+H]⁺

Voorbeeld 14:

N-(3-Chloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetamide



Bereiding 43 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in *vacuum* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

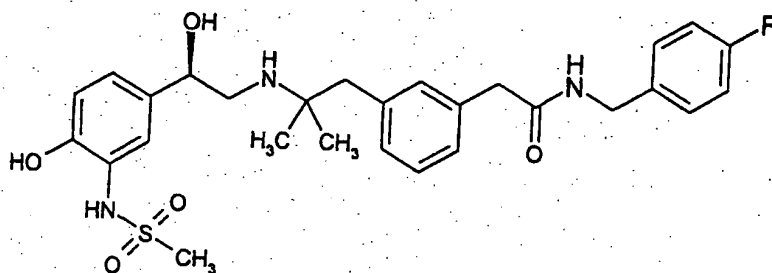
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 7H), 3,54 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,01-7,29 (m, 9H), 7,36 (m, 1H)

MS (electrospray): m/z = 560 [M+H]⁺

Voorbeeld 15:

N-(4-Fluorbenzyl)-2-(3-(2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-
[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)-
fenyl)aceetamide

5



10

15 Bereiding 44 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het

20 reactiemengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëlueerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het tittelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

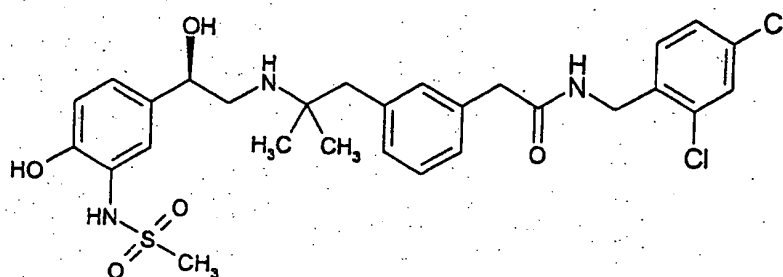
25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,67-2,90 (m, 7H), 3,53 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,96-7,23 (m, 9H), 7,35 (m, 1H)
MS (electrospray): $m/z = 544$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Voorbeeld 16:

N-(2,4-Dichloorbenzyl)-2-(3-(2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)aceetamide

35

5



10 Bereiding 45 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het

15 reactiemengsel werd *in vacuüm* geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het titelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

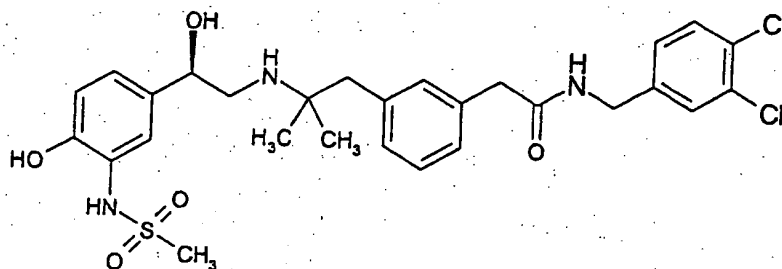
20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,04 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 2,71-2,89 (m, 7H), 3,54 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,02-7,23 (m, 6H), 7,38 (m, 2H)

MS (electrospray): m/z = 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 **Voorbeeld 17:**

N-(3,4-Dichloorbenzyl)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

30



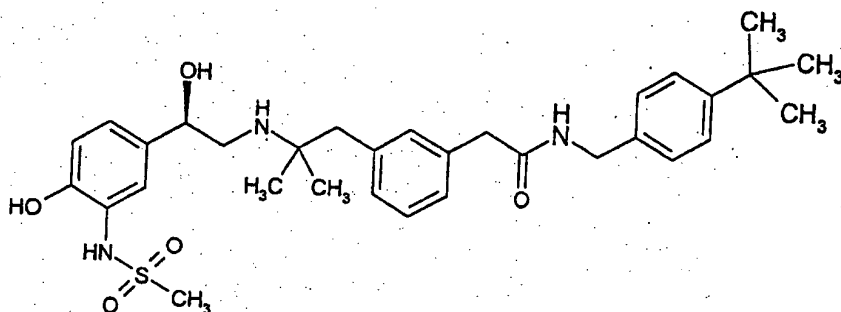
35

Bereiding 46 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1, betrokken op volume), hetgeen de tittelverbinding als een kleurloze, vaste stof gaf.

$^1\text{H-NMR}$ (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)
MS (electrospray): $m/z = 594$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Voorbeeld 18:

N-(4-tert-Butylbenzyl)-2-(3-(2-[(2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl)fenyl)acetamide



Bereiding 47 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd in vacuüm geconcentreerd en het residu gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) (98:2:0, overgaand naar 90:10:1), hetgeen het tittelproduct als een kleurloze, vaste stof opleverde.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

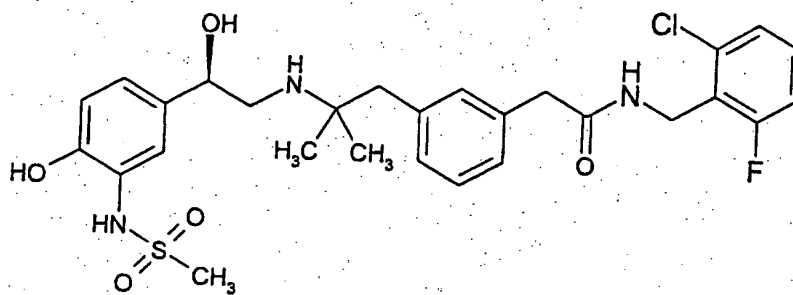
5 MS (electrospray): $m/z = 582$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Voorbeeld 19:

N-(2-Chloor-6-fluorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

10

15



20

Bereiding 48 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μl). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 25 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1, betrokken op volume), hetgeen de tittelverbinding als een kleurloze, vaste stof gaf.

$^1\text{H-NMR}$ (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.

30

MS (electrospray): $m/z = 576$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

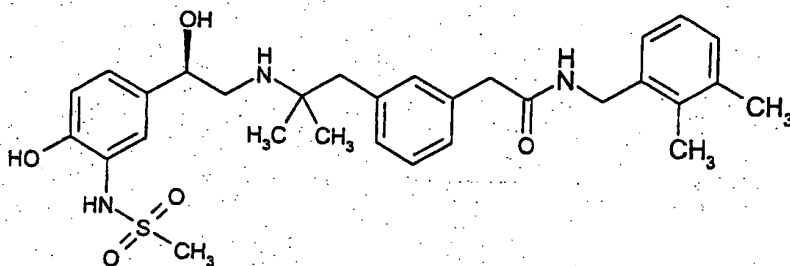
35

Voorbeeld 20:

N-(2,3-Dimethylbenzyl)-2-(3-(2-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)fenyl)aceetamide

5

10

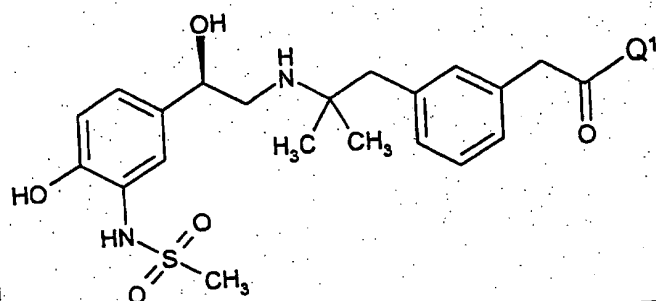


15 Bereiding 49 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 μ l). Het reactiemengsel werd vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het
20 reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1, betrokken op volume), hetgeen de tittelverbinding als een kleurloze, vaste stof gaf.

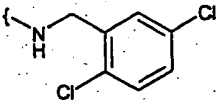
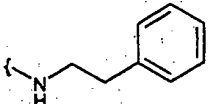
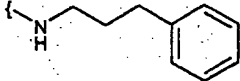
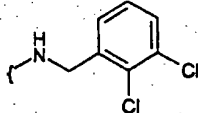
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0,95 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,60 (s, 2H), 2,66-2,70 (m, 2H),
25 2,93 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,98-7,21 (m, 8H), 8,32 (m, 1H) ppm.

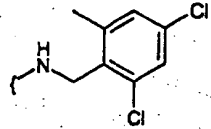
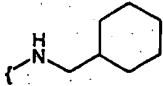
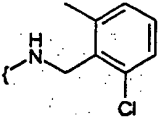
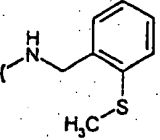
MS (electrospray): $m/z = 552$ $[\text{M-H}]^-$

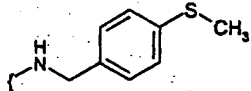
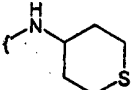
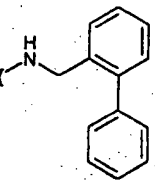
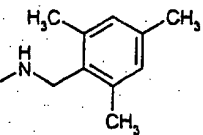
voorbeelden 21 t/m 36

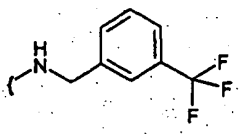
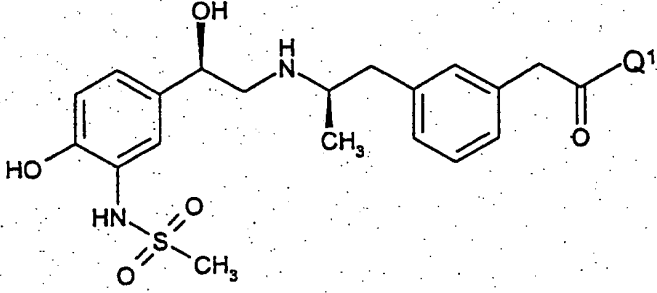
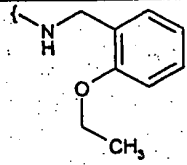
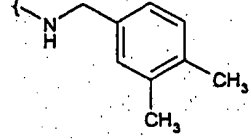
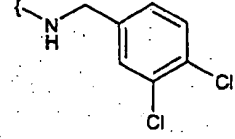


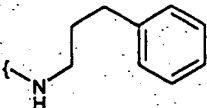
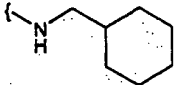
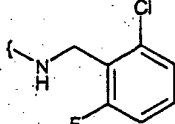
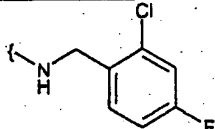
No	Q ¹	Data
21		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.99 (m, 6H), 2.62-3.81 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98-7.22 (m, 9H), 7.41 (s, 1H), 8.59 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 592 [M-H] ⁻
22		¹ HNMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.90 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.56 (s, 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. MS (electrospray) m/z 660 [M-H] ⁻
23		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 554 [M+H] ⁺

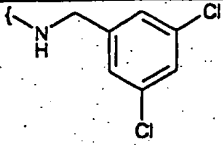
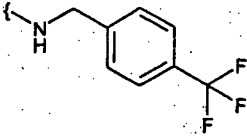
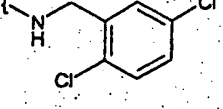
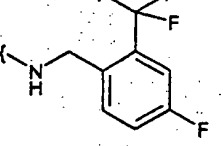
24		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.72-2.93 (m, 7H), 3.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08-7.29 (7H, m), 7.38-7.41 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 594 [M+H] ⁺
25		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.10 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.74-2.95 (m, 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. MS (electrospray) m/z 540 [M+H] ⁺
26		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 554 [M+H] ⁺
27		¹ HNMR (DMSO _{d6} , 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 594/596 [M+H] ⁺

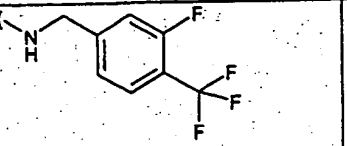
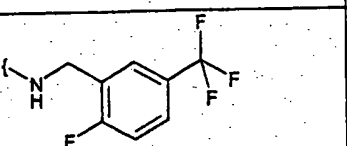
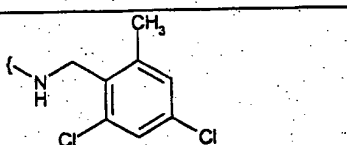
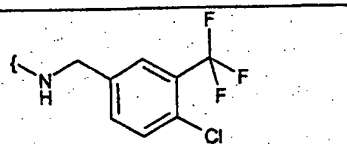
28		¹ HNMR (DMSO _{d6} , 400MHz) δ: 0.88 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.53-2.65 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.40-4.42 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.98-7.04 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.14-8.18 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 608/610 [M+H] ⁺
29		¹ HNMR (DMSO _{d6} , 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 532 [M+H] ⁺
30		¹ HNMR (DMSO _{d6} , 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 574/576 [M+H] ⁺
31		¹ HNMR (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). MS (electrospray) m/z 570 [M-H] ⁻

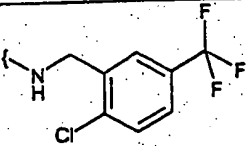
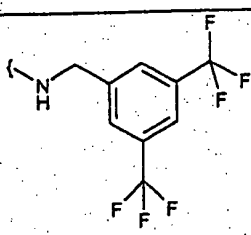
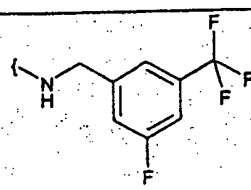
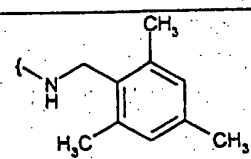
32		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1.05 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.68-2.88 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.86 (1H, d), 7.02-7.21 (9H, m), 7.36 (1H, d) ppm. MS (electrospray) m/z 572 [M+H] ⁺
33		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.05 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.52-1.62 (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. MS (APCI) m/z 536 [M+H] ⁺
34		¹ HNMR(400MHz, DMSO _{d6}) 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. MS (electrospray) m/z 602 [M+H] ⁺ , 624 [M+Na] ⁺
35		¹ HNMR(400MHz, DMSO _{d6}) 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. MS (electrospray) m/z 568 [M+H] ⁺ , 690 [M+Na] ⁺

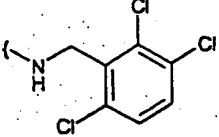
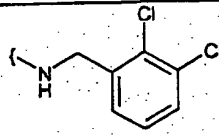
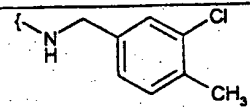
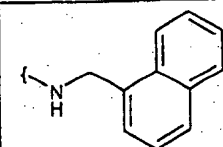
36		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.08 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.70-2.94 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.49-7.56 (m, 4H) ppm. MS (electrospray) m/z 594 [M+H] ⁺
voorbeelden 37 t/m 65 		
No	Q ¹	Data
37		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 556 [M+H] ⁺
38		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.20 (m, 6H), 2.55-2.92 (m, 8H), 4.31 (m, 2H), 4.589m, 2H), 5.47 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.90-7.22 (m, 8H), 7.27 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 540 [M+H] ⁺
39		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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) MS APCI+ m/z 580 [M+H] ⁺

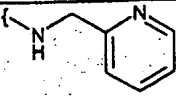
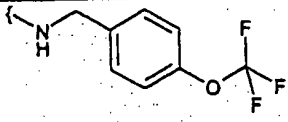
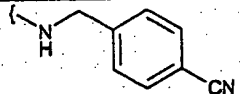
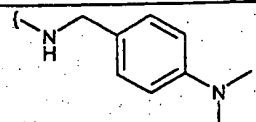
40		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.05 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.66-2.95 (m, 8H), 3.16 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.99 (m, 3H), 7.12 (m, 4H), 7.20 (m, 3H), 7.31 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 540 [M+H] ⁺
41		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 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. MS (electrospray) m/z 518 [M+H] ⁺
42		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 564 [M+H] ⁺
43		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 564 [M+H] ⁺

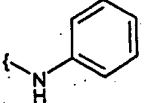
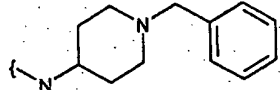
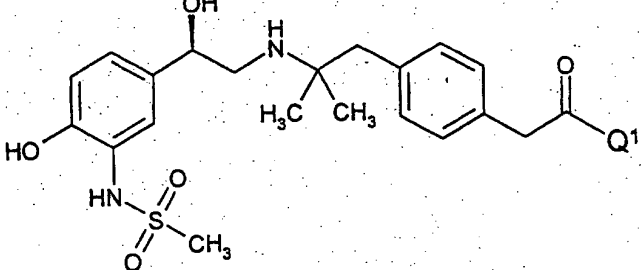
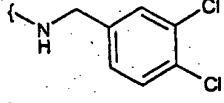
44		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.06 (t, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.27 (m, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 580 [M+H] ⁺
45		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 580 [M+H] ⁺
46		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 580 [M+H] ⁺
47		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 596 [M-H] ⁻

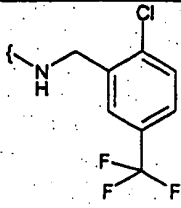
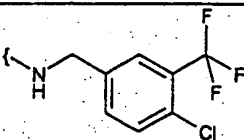
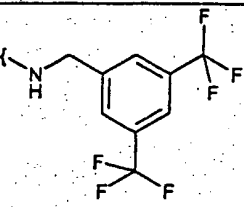
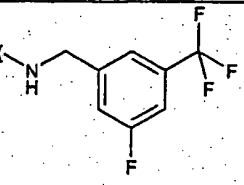
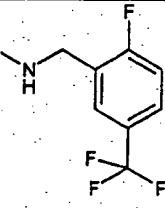
48		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.06 (t, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.84 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.02 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 596 [M-H] ⁻
49		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H), 2.56 (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. MS (electrospray) m/z 598 [M+H] ⁺
50		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 594 [M+H] ⁺
51		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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) ppm. MS (electrospray) m/z 614 [M+H] ⁺

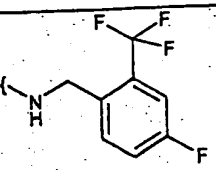
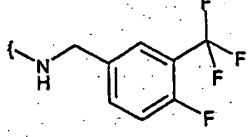
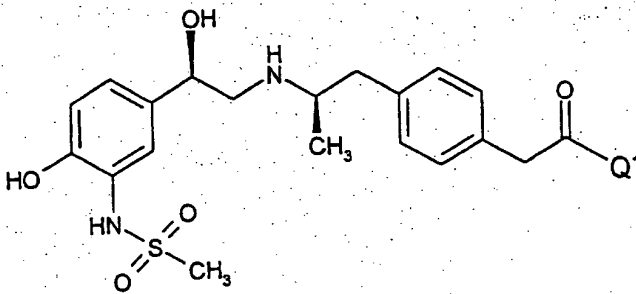
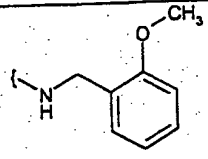
52		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.08 (d, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.55 (m, 3H) ppm. MS (electrospray) m/z 614 $[\text{M}+\text{H}]^+$
53		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$
54		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) 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) MS (electrospray) m/z 598 $[\text{M}+\text{H}]^+$
55		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO_{d6}) 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. MS (electrospray) m/z 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 576 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

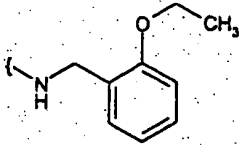
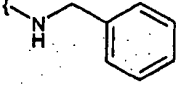
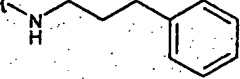
56		¹ HNMR(400MHz, DMSO _{d6}) δ : 1.04 (d, 3H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 614/616 [M+H] ⁺ , 636/638 [M+Na] ⁺
57		¹ HNMR(400MHz, DMSO _{d6}) 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, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 580/582 [M+H] ⁺ , 602/604 [M+Na] ⁺
58		¹ HNMR(400MHz, 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. MS (electrospray) m/z 560 [M+H] ⁺ , 682 [M+Na] ⁺
59		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 562 [M+H] ⁺

60		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 513 [M+H] ⁺
61		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 596 [M+H] ⁺
62		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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 (d, 2H), 7.61 (d, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 537 [M+H] ⁺
63		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 555 [M+H] ⁺

64		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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, 63H), 7.58 (d, 2H) ppm. MS (electrospray) m/z 498 [M+H] ⁺
65		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 709 [M+H] ⁺
voorbeeld 66 t/m 73		
		
No	Q ¹	Data
66		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 592 [M-H] ⁻

67		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 628 [M+H] ⁺
68		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 628 [M+H] ⁺
69		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 662 [M+H] ⁺
70		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 612 [M+H] ⁺
71		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 612 [M+H] ⁺

72		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 612 [M+H] ⁺
73		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 612 [M+H] ⁺
voorbeelden 74 t/m 77		
		
No	Q ¹	Data
74		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 542 [M+H] ⁺

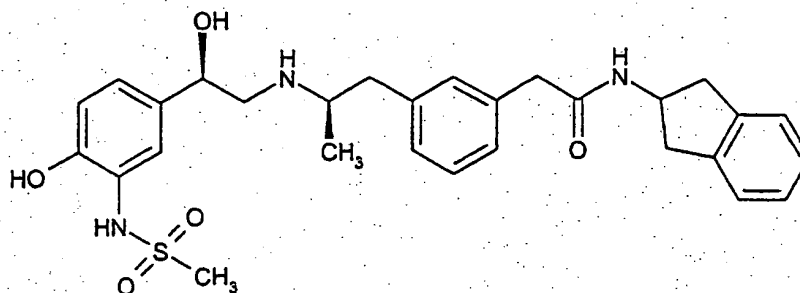
75		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.08 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.58 (dd, 1H), 2.88-2.95 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.57 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H) ppm. MS (electrospray) m/z 556 [M+H] ⁺
76		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS APCI+ m/z 512 [M+H] ⁺
77		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (electrospray) m/z 540 [M+H] ⁺

Voorbeeld 78:

N-(2,3-Dihydro-1H-indeeen-2-yl)-2-(3-((2R)-2-((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino]fenyl)-ethyl) amino]propyl)fenyl) acetamide

5

10



15 Het product van bereiding 107 (157 mg, 0,21 mmol), ammoniumformiaat (66 mg, 1,0 mmol) en 20 % Pd/C (5 mg) werden opgelost in ethanol (10 ml) en het reactiemengsel gedurende 3 uur verhit onder terugvloeiing. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot 50°C, het werd behandeld met
 20 een oplossing van ammoniumfluoride (40 mg, 1,0 mmol) in water (1 ml) en vervolgens gedurende 18 uur geroerd bij 50°C. Het reactiemengsel werd in *vacuüm* geconcentreerd en het residu verdeeld tussen ethylacetaat en ammoniakoplossing (s.d. = 0,880). De organische laag werd gedroogd
 25 (magnesiumsulfaat) en in *vacuüm* geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel, waarbij werd geëluëerd met dichloormethaan:methanol:ammonia (s.d. = 0,880) = 98:2:0 tot 95:5:0,5 tot 90:10:1, hetgeen het titelproduct opleverde;
 30 90 mg.

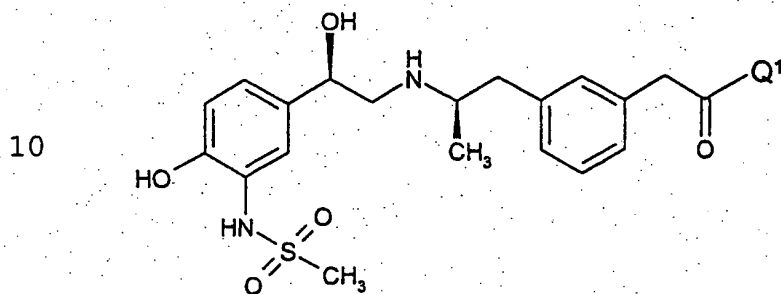
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,06 (t, 3H), 2,53-2,97 (m, 12H), 3,23 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,96-7,31 (m, 11H) ppm.

MS (APCI): m/z = 538 [M+H]⁺

35

Voorbeelden 79-81

De volgende verbindingen, met de hierna getoonde algemene formule, werden bereid door middel van een werkwijze die overeenkwam met die welke werd beschreven voor voorbeeld 78, waarbij het geschikte amide als uitgangsmateriaal werd gebruikt.



15

No.	Q ¹	Data
79		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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) MS (APCI) m/z 542 [M+H] ⁺
80		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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. MS (APCI) m/z 512 [M+H] ⁺
81		¹ HNMR (CD ₃ OD, 400MHz) 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.

20

25

30

35

Tenzij anderszins vermeld werden alle reacties uitgevoerd onder een stikstofatmosfeer.

Afkortingen

5	TBDMS	= tert-butyl(dimethyl)silyl
	IPA:	isopropylalcohol
	THF:	tetrahydrofuran
	s	= singlet
	d	= doublet
10	dd	= dubbel doublet
	t	= triplet
	k	= kwartet
	m	= multiplet
	bs	= breed singlet, bijv. NH of OH.

15

In vitro activiteit van de verbindingen met de formule (1)

Het vermogen van de verbindingen met de formule (1) om te fungeren als krachtige β_2 -agonisten en derhalve het bevorderen van de relaxatie van gladde spieren, kan worden

20 bepaald door meten van het effect van stimulatie van de β_2 adrenergische receptor door middel van in een elektrisch veld gestimuleerde contractie van strips uit de luchtpijp van cavia's.

25 Luchtpijp van cavia

Mannelijke, Dunkin-Hartleycavia's (475-525 g) worden gedood door middel van verstikking met CO_2 . Men laat uitbloeden uit de dijbeenslagader en de luchtpijp wordt geïsoleerd. Uit elk dier werden vier preparaten verkregen, te

30 beginnen door dissectie onmiddellijk onder het strottenhoofd en stukken met een lengte van 2,5 cm uit de luchtpijp te nemen. Het stuk luchtpijp wordt geopend door insnijden van het kraakbeen tegenover de spier van de luchtpijp, en vervolgens worden transversale secties, met een

35 lengte van 3-4 kraakbeenringen, uitgesneden. De ontstane strookvormige preparaten worden gesuspenseerd in organbaden van 5 ml. Hiervoor worden katoendraden gebruikt die

aan de bovenste en onderste kraakbeenbanden worden geknoopt. In de stroken laat men, zonder spanning, gedurende 20 min een evenwicht instellen in gemodificeerde Krebs-Ringer-buffer (Sigma K0507), die 3 μM indomethacine (Sigma I7378), 10 μM guanethidine (Sigma G8520) en 10 μM atenolol (Sigma A7655) bevat, onder verwarming tot 37°C en een gasatmosfeer van 95 % O_2 /5 % CO_2 , voordat een beginspanning van 1 g wordt aangelegd. Men laat in de preparaten een evenwicht instellen gedurende nog 30-45 min., en in de tussentijd wordt tweemaal opnieuw een spanning (tot 1 g) met een tussenpoos van 15 min aangelegd. De wijzigingen in de spanning worden geregistreerd en gevolgd via isometrische standaardomzetters die gekoppeld zijn aan een systeem waarmee gegevens worden verzameld (speciaal ontworpen voor Pfizer). Na het instellen van een evenwicht onder spanning worden de weefsels onderworpen aan stimulatie in een elektrisch veld (EFS) waarvoor de volgende parameters worden gebruikt: perioden van 10 s voor elke 2 minuten, pulsbreedte 0,1 ms, 10 Hz en het voltage dat juist maximaal is (25 Volt) gedurende de gehele duur van het experiment. EFS van post-ganglion cholinergische zenuwen in de luchtpijp resulteert in eenfasencontracties van de gladde spier, en de sterkte van de spiertrekking wordt geregistreerd. De orgaanbaden worden gedurende het experiment doorlopend geprefuseerd met de bovenstaande Krebs-Ringer-buffer door middel van een peristaltisch pompsysteem (stroomsnelheid pomp 7,5 ml/minuut), met als uitzondering, dat wanneer een β -2-agonist volgens de onderhavige uitvinding wordt toegevoegd, de pomp vervolgens wordt gestopt voor de duur van de cumulatieve dosering aan het bad en opnieuw wordt gestart nadat voor de ontwenningperiode de maximale respons wordt bereikt.

Experimenteel protocol voor beoordeling van potentie en efficiëntie

Na het instellen van een evenwicht bij EFS wordt de peristaltische pomp gestopt en wordt de preparaten een en-

kele dosis van 300 nM isoprenaline (Sigma I5627) toegevoegd om de maximale respons voor wat betreft de remming van de contractieve EFS-respons vast te stellen. Het isoprenaline wordt dan gedurende een periode van 40 minuten
5 uitgewassen. Na de herstelperiode, die volgt op het toedienen en uitspoelen, wordt voor alle weefsels een standaardkromme voor isoprenaline (isoprenalinekromme 1) uitgezet door middel van een cumulatieve toevoeging van een bolus aan het bad, waarbij men de concentratie laat stijgen met halve logaritmwwaarden. Het gebruikte concentratiebereik is 10^{-9} tot 10^{-6} M. Aan het einde van de isoprenalinekromme worden de preparaten opnieuw gedurende 40
10 min uitgewassen voordat men met een tweede kromme begint, hetzij van isoprenaline (als inwendige controle), hetzij van een bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding. De responsen op de bèta-2-agonist worden uitgedrukt als het percentage remming van de EFS-respons. De gegevens voor de bèta-2-agonist worden genormaliseerd door de remming uit te drukken als een percentage van de maximale
15 remming die door isoprenaline in kromme 1 wordt geïnduceerd. De EC_{50} -waarde voor de bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding heeft betrekking op de concentratie van de verbinding die vereist is om de helft van het maximale effect te produceren. De gegevens voor bèta-2-
20 agonisten volgens de onderhavige uitvinding worden vervolgens uitgedrukt als de relatieve potentie ten opzichte van isoprenaline, die wordt gedefinieerd door de verhouding (EC_{50} van bèta-2-agonist)/(EC_{50} van isoprenaline).

30 Bevestiging van door bèta-2 veroorzaakte functionele activiteit

De agonistische activiteit op bèta-2 van de proefverbinding wordt bevestigd met behulp van het bovenstaande protocol. Voordat echter de kromme voor de bèta-2 agonist
35 volgens de onderhavige uitvinding wordt uitgezet, worden de preparaten voorgeïncubeerd (gedurende minimaal 45 min) met 300 nM ICI 118551 (een selectieve β_2 -antagonist), het-

geen bij een door bèta-2 veroorzaakt effect resulteert in een verschuiving naar rechts van de dosis-responskromme van de proefverbinding.

5 Volgens een ander alternatief kan de potentie van de agonist voor de β 2-receptor van de verbindingen met de formule (1) ook worden bepaald door meting van de concentratie van de verbinding volgens de onderhavige uitvinding die vereist is om de helft van het maximale effect (EC_{50}) voor de β 2-receptor te produceren.

10

Preparaat van verbinding

Een voorraadoplossing van 10 mM/100 % DMSO (dimethylsulfoxide) van de verbinding wordt in 4 % DMSO verdund tot de vereiste topdosis. Deze topdosis wordt gebruikt voor
15 het uitzetten van een uit 10 punten bestaande halflogaritmische verdunningskromme, alles in 4 % DMSO. In elk experiment en voor de controleputjes van elke plaat werd isoprenaline (Sigma, I-5627) als standaard gebruikt. De gegevens werden uitgedrukt als % respons op isoprenaline.

20

Celkweek

CHO (Chinese hamster ovarium) cellen die als recombinant de menselijke β 2-adrenergische receptor tot expressie brengen (Kobilka et al., PNAS, 84: 46-50, 1987, en Bouvier
25 et al., Mol. Pharmacol., 33: 133-139, 1988, CHO β 2) werden gekweekt in Dulbecco's MEM/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) dat was aangevuld met 10 % foetaal runderserum (Sigma, F4135, Lot 90K8404 Exp 09/04), 2 mM glutamine (Sigma, G7513), 500 μ g/ml geneticine (Sigma, G7034) en 10 μ g/ml
30 puromycine (Sigma, P8833). De cellen werden geënt, waarna voor de proeven ongeveer 90 % samengroeiing was verkregen.

Assay-werkwijze

Een dosis van 25 μ l/putje van elke verbinding werd
35 overgebracht in een cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B), met 1 % DMSO als basale controles en 100 nM isoprenaline als maximale controles. Er werd 1:2 verdund door de toevoeging

van 25 μ l PBS/putje. De cellen werden behandeld met trypsin (0,25 %, Sigma, T4049), gewassen met PBS (Gibco, 14040-174) en opnieuw gesuspenderd in stimulatiebuffer (NEN, SMP004B), hetgeen 1×10^6 cellen/ml CHO β 2 gaf. De ver-
5 bindingen werden gedurende 1 uur geïncubeerd met 50 μ l cellen/putje. De cellen werden vervolgens gelyseerd door de toevoeging van 100 μ l detectiebuffer/putje (NEN, SMP004B) die 0,18 μ Ci/ml 125 I-cAMP (NEN, NEX-130) bevatte,
10 en de platen werden gedurende nog 2 uur geïncubeerd bij kamertemperatuur. De hoeveelheid 125 I-cAMP die aan de Flashplate® was gebonden, werd gemeten met behulp van een Topcount NXT (Packard), met de normale teefficiëntie voor een periode van 1 minuut. De gegevens van dosis-respons werden uitgedrukt als percentage activiteit van isoprenaline en met behulp van vier parameters verwerkt tot een S-
15 vormige kromme.

Aldus blijkt dat de verbindingen met de formule (1) volgens de onderhavige uitvinding die worden toegelicht in de bovenstaande voorbeelden 1 tot en met 81 een EC₅₀ voor β 2
20 cAMP tussen 0,02 nM en 1 nM vertonen.

De volgende tabel illustreert de activiteit van de verbindingen van de onderhavige uitvinding:

Voorbeeld	EC 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

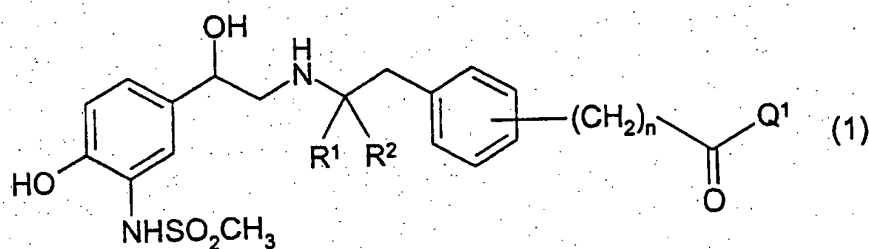
5

CONCLUSIES

10

1. Verbinding met de algemene formule (1):

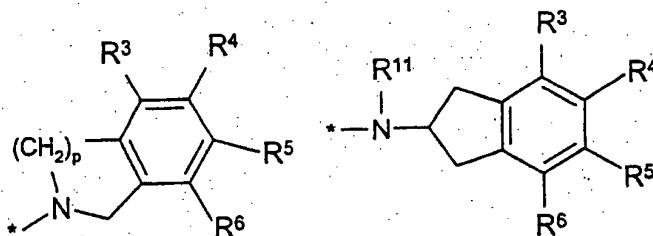
15



20

waarin de $(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{Q}^1$ -groep zich in de meta- of para-
 positie bevindt, R^1 en R^2 onafhankelijk worden gekozen uit
 25 H en $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, n 0, 1 of 2 is en Q^1 een groep is die
 wordt gekozen uit:

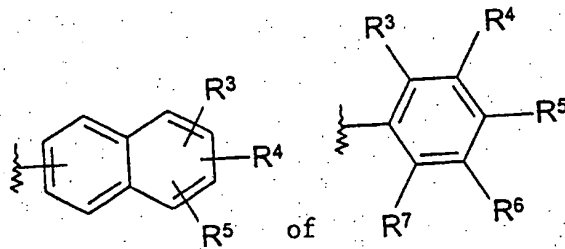
30



35

en een groep $*-NR^{11}-Q^2-A$, waarin p 1 of 2 is, Q^2 een C_1-C_4 -alkyleen is, R^{11} H of C_1-C_4 alkyl is en A pyridyl, C_3-C_{10} -cycloalkyl is, waarbij de cycloalkyl eventueel wordt overbrugd door één of meer koolstofatomen, tetrahydropyranyl, piperidinyll die eventueel gesubstitueerd is met benzyl, tetrahydrothiopyranyl of een groep

10



15

waarin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gelijk of verschillend zijn en worden gekozen uit H, C_1-C_4 alkyl, OR^8 , SR^9 , halogeen, CN, CF_3 , OCF_3 , $COOR^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ en fe-
nyl, waarin R^8 C_1-C_4 alkyl is en R^9 en R^{10} gelijk of ver-
schillend zijn en worden gekozen uit H of C_1-C_4 alkyl, en het * het bindingspunt aan de carbonylgroep voorstelt, of, indien van toepassing, hun farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of isomeren, tautomeren, solvaten of isotopische variaties daarvan.

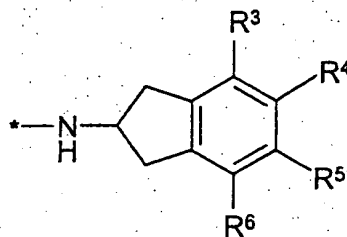
20

2. Verbinding volgens conclusie 1, waarin Q^1 $NH-Q^2-A$ is, waarin Q^2 CH_2 is en A is cyclohexyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyll die eventueel gesubstitueerd is met benzyl, of naftyl.

25

3. Verbinding volgens conclusie 1, waarin Q^1

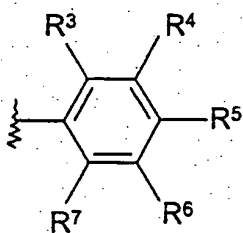
30



is,

waarin R^3 , R^4 , R^5 en R^6 H zijn.

4. Verbinding volgens conclusie 1, waarin Q^1 een groep
 *-NH- Q^2 -A is, waarin Q^2 een C_1 - C_4 alkyleen is en A een
 5 groep



15 is,

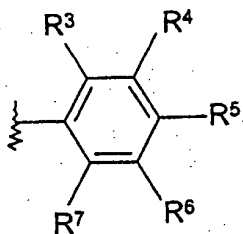
waarin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gelijk of verschillend zijn en
 worden gekozen uit H, C_1 - C_4 alkyl, OR^8 , SR^9 , CN, halogeen,
 CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ en fenyl, met
 dien verstande, dat ten minste 2 van R^3 tot en met R^7 ge-
 20 lijk zijn aan H,

waarin R^8 C_1 - C_4 alkyl is en R^9 en R^{10} gelijk of verschillend
 zijn en worden gekozen uit H of C_1 - C_4 alkyl.

5. Verbinding volgens conclusie 4, waarin Q^2 $-CH_2-$, -
 $(CH_2)_2-$ of $-(CH_2)_3$ is.

25 6. Verbinding volgens conclusie 5, waarin Q^2 $-CH_2-$ is.

7. Verbinding volgens één van de conclusies 4-6,
 waarin A een groep



35

is,

waarin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gelijk of verschillend zijn en worden gekozen uit H, CH_3 , OCH_2-CH_3 , SCH_3 , halogeen, CF_3 , OCF_3 , fenyl, dimethylamino, CN, tert-butyl, met dien verstande, dat ten minste 2 van R^3 tot en met R^7 gelijk zijn aan H.

8. Verbinding volgens conclusie 7, waarin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 gelijk of verschillend zijn en worden gekozen uit H, CH_3 , Cl, F, CF_3 , met dien verstande, dat ten minste 2 van R^3 tot en met R^7 gelijk zijn aan H.

9. Verbinding volgens een van de conclusies 1 - 8, waarin R^1 H of C_1-C_4 alkyl is en R^2 C_1-C_4 alkyl is.

10. Verbinding volgens conclusie 9, waarin R^1 H of CH_3 is en R^2 CH_3 is.

11. Verbinding volgens conclusie 10, waarin n 1 is.

12. (R,R)-Stereo-isomeer van een verbinding volgens één van de conclusies 1-11.

13. Verbinding volgens één van de conclusies 1-11, waarin de $(CH_2)_n-C(=O)O^1$ -groep zich in de meta-positie bevindt.

14. Verbinding volgens conclusie 1, die wordt gekozen uit de groep die bestaat uit:

(1) N-Benzyl-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)aceetamide,

2-(3-{2-[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(4-methoxybenzyl)aceetamide,

2-(3-{2-[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(2-methoxybenzyl)aceetamide,

N-(2-Ethoxybenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide,

(5) 2-(3-{2-[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(3-methoxybenzyl)aceetamide,

2- (3- {2- [((2R) -2-Hydroxy-2- {4-hydroxy-3- [(methyl-
sulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-methylpropyl} fenyl) -N-
(4-methylbenzyl) acetamide,

5 2- (3- {2- [((2R) -2-Hydroxy-2- {4-hydroxy-3- [(methyl-
sulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-methylpropyl} fenyl) -N-
(2-methylbenzyl) acetamide,

2- (3- {2- [((2R) -2-Hydroxy-2- {4-hydroxy-3- [(methyl-
sulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-methylpropyl} fenyl) -N-
(3-methylbenzyl) acetamide,

10 N- (3,4-Dimethoxybenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2-
{4-hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
methylpropyl} fenyl) acetamide,

(10) N- (2,4-Dimethoxybenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2-
{4-hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
15 methylpropyl} fenyl) acetamide,

N- (3,5-Dimethoxybenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2-
{4-hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
methylpropyl} fenyl) acetamide,

20 N- (4-Chloorbenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2- {4-
hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
methylpropyl} fenyl) acetamide,

N- (2-Chloorbenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2- {4-
hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
methylpropyl} fenyl) acetamide,

25 N- (3-Chloorbenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2- {4-
hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
methylpropyl} fenyl) acetamide,

(15) N- (4-Fluorbenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2- {4-
hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
30 methylpropyl} fenyl) acetamide,

N- (2,4-Dichloorbenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2- {4-
hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
methylpropyl} fenyl) acetamide,

35 N- (3,4-Chloorbenzyl) -2- (3- {2- [((2R) -2-hydroxy-2- {4-
hydroxy-3- [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] -2-
methylpropyl} fenyl) acetamide,

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

5 *N*-(2-Chloor-6-fluorbenzyl)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide,

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

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

15 *N*-(3,5-bis(Trifluormethyl)benzyl)-2-(3-{2-[(*2R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide,

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

20 *N*-(2,5-Dichloorbenzyl)-2-(3-{(*2R*)-2-[(*2R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)-amino]propyl}phenyl)acetamide,

(25) 2-(3-{2-[(*2R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(2-fenylethyl)acetamide,

25 2-(3-{2-[(*2R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-2-methylpropyl}phenyl)-*N*-(3-fenylpropyl)acetamide,

30 *N*-(2,3-Dichloorbenzyl)-2-(3-[(*2R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl)amino]-propyl}phenyl)acetamide,

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

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

(30) *N*-(2-Chloor-6-methylbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]-2-methylpropyl} fenyl) acetamide,

5 *N*-(2-Ethoxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]-propyl} fenyl) acetamide,

N-(3,4-Dimethylbenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]-propyl} fenyl) acetamide,

10 *N*-(3,4-Dichloorbenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]-propyl} fenyl) acetamide,

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]propyl} fenyl)-*N*-15 (3-fenylpropyl) acetamide,

(35) *N*-(Cyclohexylmethyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]-propyl} fenyl) acetamide,

20 *N*-(2-Chloor-6-fluorbenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}-ethyl) amino]propyl} fenyl) acetamide,

N-(2-Chloor-4-fluorbenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}-ethyl) amino]propyl} fenyl) acetamide,

25 *N*-(3,5-Dichloorbenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]-propyl} fenyl) acetamide,

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]propyl} fenyl)-*N*-30 [4-(trifluormethyl) benzyl] acetamide,

(40) *N*-(2,5-Dichloorbenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]-propyl} fenyl) acetamide,

35 *N*-[4-Fluor-2-(trifluormethyl) benzyl]-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl}ethyl) amino]propyl} fenyl) acetamide,

N-[4-Fluor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-
 [((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-
 phenyl)ethyl)amino]propyl)phenyl)acetamide,

5 *N*-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-
 [((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-
 phenyl)ethyl)amino]propyl)phenyl)acetamide,

N-[2,4-Dichloor-6-methylbenzyl]-2-(3-((2*R*)-2-
 [((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-
 ethyl)amino]propyl)phenyl)acetamide,

10 (45) *N*-[4-Chloor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-
 [((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-
 phenyl)ethyl)amino]propyl)phenyl)acetamide,

15 *N*-[2-Chloor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-
 [((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-
 phenyl)ethyl)amino]propyl)phenyl)acetamide,

N-[3,5-bis(Trifluormethyl)benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-
 [((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-
 phenyl)ethyl)amino]propyl)phenyl)acetamide,

20 *N*-[3-Fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(3-((2*R*)-2-
 [((2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-
 phenyl)ethyl)amino]propyl)phenyl)acetamide,

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

25 (50) *N*-[2-Chloor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-
 2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-
 ethyl)amino]-2-methylpropyl)phenyl)acetamide,

30 *N*-[4-Chloor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-
 2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-
 ethyl)amino]-2-methylpropyl)phenyl)acetamide,

N-[3,5-bis(Trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-
 hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-
 ethyl)amino]-2-methylpropyl)phenyl)acetamide,

35 *N*-[3-Fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-
 2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-
 ethyl)amino]-2-methylpropyl)phenyl)acetamide,

N-[2-Fluor-5-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}-2-methylpropyl)phenyl)acetamide,

(55) *N*-[4-Fluor-2-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}-2-methylpropyl)phenyl)acetamide,

N-[4-Fluor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2-(4-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}-2-methylpropyl)phenyl)acetamide,

10 2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)-*N*-(2-methoxybenzyl)acetamide,

N-(2-Ethoxybenzyl)-2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)acetamide,

15 *N*-Benzyl-2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)acetamide,

(60) 2-(4-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)-*N*-(3-phenylpropyl)acetamide,

N-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)acetamide,

25 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)-*N*-(2-methoxybenzyl)acetamide,

N-Benzyl-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)acetamide,

30 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)-*N*-(2-phenylethyl)acetamide,

(65) 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)ethyl]amino}propyl)phenyl)-*N*-(mesitylmethyl)acetamide,

2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-
 [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl)-N-
 (2,3,6-trichloorbenzyl) acetamide,

2-(3-{2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methyl-
 5 sulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino)-2-methylpropyl} fenyl)-N-
 [3-(trifluormethyl) benzyl] acetamide,

N-(2,3-Dichloorbenzyl)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-
 2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino)-
 propyl) fenyl) acetamide,

10 N-(3-Chloor-4-methylbenzyl)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-
 hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl)-
 ethyl) amino] propyl) fenyl) acetamide,

(70) 2-(3-{2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsul-
 fonyl) amino] fenyl) ethyl) amino)-2-methylpropyl} fenyl)-N-[2-
 15 (methylthio) benzyl] acetamide,

2-(3-{2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsul-
 fonyl) amino] fenyl) ethyl) amino)-2-methylpropyl} fenyl)-N-[4-
 (methylthio) benzyl] acetamide,

2-(3-{2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-[(methylsul-
 fonyl) amino] fenyl) ethyl) amino)-2-methylpropyl} fenyl)-N-
 20 (tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl) acetamide,

N-(Bifenyl-2-ylmethyl)-2-(3-{2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-
 hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino)-2-
 methylpropyl} fenyl) acetamide,

25 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-
 [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl)-N-
 (1-naftylmethyl) acetamide,

(75) 2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-
 [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl)-N-
 30 (pyridine-2-ylmethyl) acetamide,

2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-
 [(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino] propyl) fenyl)-N-
 [4-(trifluormethoxy) benzyl] acetamide,

N-(4-Cyanobenzyl)-2-(3-((2R)-2-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-
 35 hydroxy-3-[(methylsulfonyl) amino] fenyl) ethyl) amino)-
 propyl) fenyl) acetamide,

N-(4-Dimethylamino)benzyl]-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]propyl}fenyl)aceetamide,

2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-
5 [(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]propyl}fenyl)-*N*-fenylaceetamide,

(80) *N*-(1-Benzylpiperidine-4-yl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]propyl}fenyl)aceetamide en

10 (81) 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-*N*-(mesitylmethyl)aceetamide.

15 15. *N*-Benzyl-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide.

16. 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)aceetamide.

20 17. 2-(3-{2-[(2*R*)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-*N*-(4-methylbenzyl)aceetamide.

18. *N*-(4-Chloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-
25 methylpropyl}fenyl)aceetamide.

19. *N*-(3,4-Dichloorbenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide.

20. Farmaceutisch preparaat dat een verbinding met de
30 formule (1) volgens één van de conclusies 1-19 of een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) zout of een gederivatiseerde vorm daarvan, tezamen met gebruikelijke farmaceutische onschadelijke excipiënten en/of additieven omvat.

21. Verbinding met de formule (1) volgens één van de
35 conclusies 1-19 of een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) zout, gederivatiseerde vorm of preparaat daarvan, voor het gebruik als een geneesmiddel.

22. Verbinding met de formule (1) volgens één van de conclusies 1-19 of een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) zout, gederivatiseerde vorm of preparaat daarvan, voor het gebruik bij de behandeling van ziekten, stoornissen of aandoeningen waarbij de β 2-receptor is betrokken.

23. Verbinding met de formule (1) volgens één van de conclusies 1-19 of een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) zout, gederivatiseerde vorm of preparaat daarvan, voor het gebruik bij de behandeling van ziekten, stoornissen en aandoeningen die worden gekozen uit de groep die bestaat uit:

- astma van allerlei type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder astma die wordt gekozen uit de groep die bestaat uit atopische astma, non-atopische astma, allergische astma, atopische astma bronchiale waarop wordt ingegrepen door IgE, astma bronchiale, essentiële astma, echte astma, intrinsieke astma die wordt veroorzaakt door pathofysiologische stoornissen, extrinsieke astma die wordt veroorzaakt door milieufactoren, essentiële astma van onbekende of onduidelijke oorzaak, non-atopische astma, bronchitische astma, astma met emfyseem, inspanningsastma, door allergenen veroorzaakte astma, door koude lucht veroorzaakte astma, beroepsastma, besmettelijke astma die wordt veroorzaakt door infectie van bacteriën, schimmels, protozoën of virussen, non-allergische astma, beginnende astma, het syndroom van kinderen met piepende ademhaling en bronchiolitis,
- chronische of acute bronchoconstrictie, chronische bronchitis, obstructie van de kleine luchtwegen en emfyseem,
- obstructieve of ontstekingsziekten van de luchtwegen van allerlei type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder een obstructieve of ontstekingsziekte van de luchtwegen die wordt gekozen uit de groep

- 5 die bestaat uit chronische eosinofiele pneumonie, chronische obstructieve longziekte (COPD), COPD die chronische bronchitis omvat, longemfyseem of dyspnoe die al of niet verband houdt met COPD, COPD die wordt gekenmerkt door irreversibele, progressieve obstructie van de luchtwegen, adult respiratory distress syndrome (ARDS), verergering van hyperreactiviteit van de luchtwegen als gevolg van therapie met andere geneesmiddelen en ziekte van de
- 10 luchtwegen die verband houdt met pulmonale hypertensie,
- bronchitis van allerlei type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchitis die wordt gekozen uit de groep die bestaat uit acute bronchitis, acute laryngotracheale bronchitis, arachidische bronchitis, catarrale bronchitis, kroepuze bronchitis, droge bronchitis, besmettelijke astmatische bronchitis, productieve bronchitis, bronchitis door stafylokokken of streptokokken en vesiculaire bronchitis,
- 15
- acuut longletsel,
 - bronchiëctasis van allerlei type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchiëctasis die wordt gekozen uit de groep die bestaat uit cilindrische bronchiëctasis, gesacculeerde bronchiëctasis, fusiforme bronchiëctasis, capillaire bronchiectasis, cystische bronchiëctasis, droge bronchiëctasis en folliculaire bronchiëctasis.
- 20
- 25
- 30 24. Gebruik van een verbinding met de formule (1) volgens één van de conclusies 1-19, of van een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) zout, gederivatiseerde vorm of preparaat daarvan, voor de vervaardiging van een geneesmiddel met een agonistische activiteit op β_2 .
- 35 25. Gebruik van een verbinding met de formule (1) volgens conclusie 1, of van een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e), zout, solvaat of preparaat daarvan, voor de

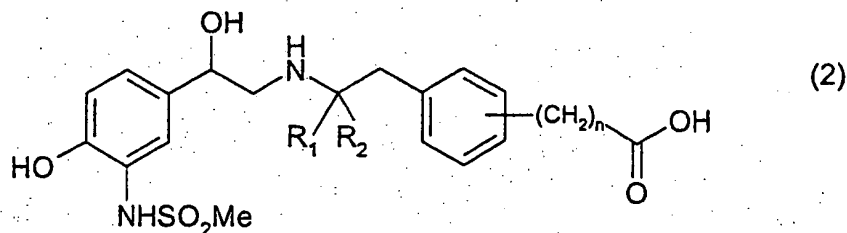
vervaardiging van een geneesmiddel voor de behandeling van ziekten, stoornissen en aandoeningen die worden gekozen uit de groep volgens conclusie 23.

26. Werkwijze voor de behandeling van een zoogdier, met inbegrip van een menselijke persoon, met een β 2-agonist, met inbegrip van het behandelen van het zoogdier met een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule (1) volgens één van de conclusies 1-19, of met een farmaceutisch aanvaardba(a)r(e) zout, gederivatiseerde vorm of preparaat daarvan.

27. Werkwijze volgens conclusie 26, waarbij de ziekte, stoornis of aandoening wordt gekozen uit de groep volgens conclusie 19.

28. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met de formule (1) volgens één van de conclusies 1-19, waarbij de werkwijze bestaat uit de volgende stappen:

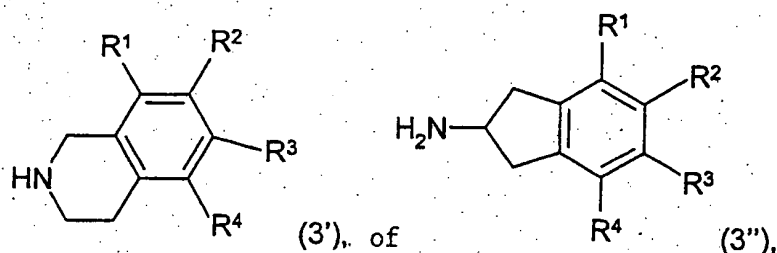
(a) koppelen van een zuur met de formule (2):



25

waarin R^1 , R^2 en n de in conclusie 1 gegeven betekenis hebben,

met een amine met de formule NH_2-Q^2-A (3),

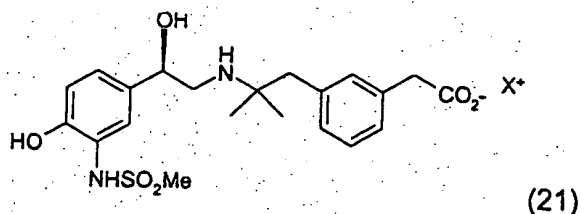


waarin R^3 tot en met R^6 , Q^2 en A de in conclusie 1 gegeven betekenis hebben,

5 (b) isoleren van de verbinding met de formule (1).

29. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met de formule (1) volgens conclusie 1, waarin R^1 en R^2 methyl zijn en n 1 is, waarbij de werkwijze bestaat uit de volgende stappen:

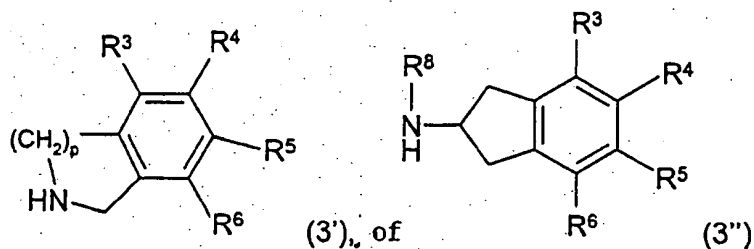
10 (a) in reactie brengen van een verbinding met de formule (21)



20

waarin X is H, Li, K of Na, en eventueel een organische aminebase of een ander metaalzout, met een geschikt amine met de formule NHR^8-Q^2-A (3)

25



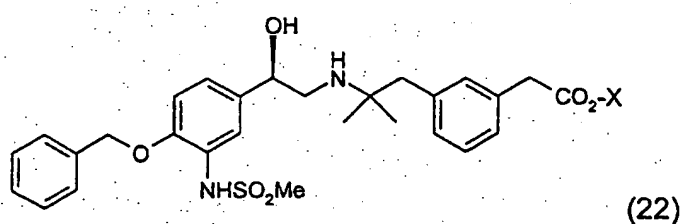
35 in aanwezigheid van een gebruikelijk koppelingsmiddel zoals 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of dicyclohexylcarbodiimide in een geschikt oplosmiddel zoals pyridine, dimethylformamide of dimethyla-

ceetamide, eventueel in aanwezigheid van een organische base en een additief, waarbij de verbinding met de formule (1) wordt gevormd,

(b) isoleren van de verbinding met de formule (1).

- 5 30. Werkwijze volgens conclusie 29, waarbij de verbinding met de formule (21) wordt verkregen door hydrogenering van een verbinding met de formule (22)

10

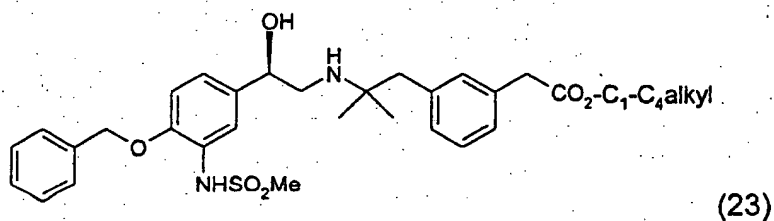


15

waarin X is H, Na, Li of K, en eventueel een organisch amine of andere metaalzouten, in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals methanol, IPA, THF en water, en in aanwezigheid van een geschikte katalysator zoals palladiumhydroxide-op-koolstof of palladium-op-koolstof.

- 20 31. Werkwijze volgens conclusie 30, waarbij de verbinding met de formule (22) wordt verkregen door in reactie brengen van een verbinding met de formule (23)

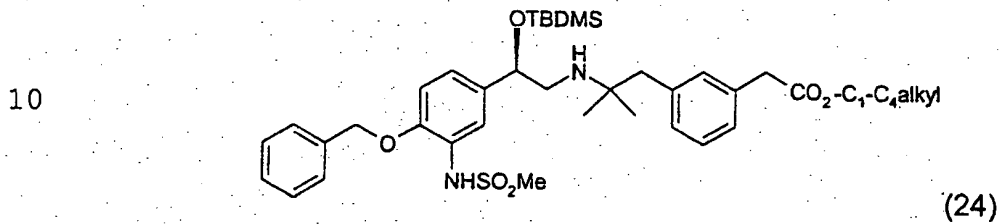
30



35

met M-OH, waarin M wordt gekozen uit Na, K of Li, eventueel in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals propionitril, tetrahydrofuran of dioxaan.

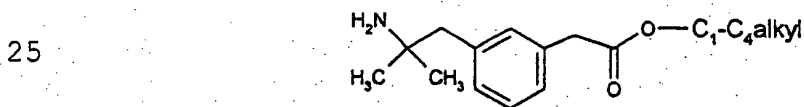
32. Werkwijze volgens conclusie 31, waarbij de verbinding met de formule (23) wordt verkregen door ontschermen van een verbinding met de formule (24)



15

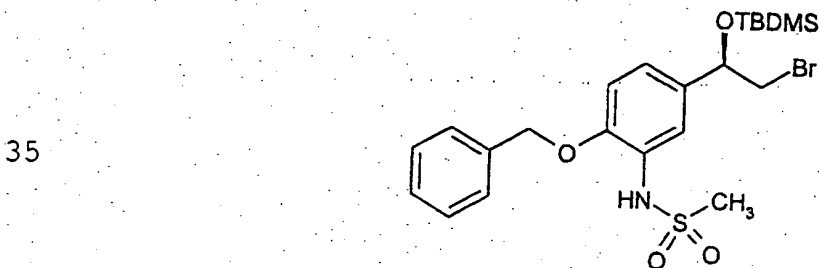
met een ontschermingsmiddel zoals tetrabutylammoniumfluoride, HF of triethylaminehydrofluoride in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals propionitril.

33. Werkwijze volgens conclusie 32, waarbij de verbinding met de formule (24) wordt verkregen door in reactie brengen van een verbinding met de formule



30

met een verbinding met de formule



in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals propionitril, THF, toluen, ethylacetaat, acetonitril, propionitril, dioxaan, DMF, DMSO, en eventueel in aanwezigheid van een base zoals natriumwaterstofcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat, Hunig's base of triethylamine, bij een temperatuur tussen 50°C en 150°C gedurende 12 tot 36 uur.

10 34. Combinatie van een verbinding volgens één van de conclusies 1-19 met (een) ander(e) therapeutisch(e) middel(en) dat resp. die word(t)(en) gekozen uit:

(a) 5-lipoxygenase (5-LO)-remmers of antagonisten van 5-lipoxygenase activerend eiwit (FLAP),

15 (b) leukotrieenantagonisten (LTRA's), waaronder antagonisten van LTB₄, LTC₄, LTD₄ en LTE₄,

(c) histaminereceptor-antagonisten, waaronder H₁- en H₃-antagonisten,

(d) agonisten van de α_1 - en α_2 -adrenoceptor als vasoconstrictieve sympathomimetische middelen voor decongestief gebruik,

(e) muscarine M₃-receptorantagonisten of anticholinergische middelen,

(f) PDE-remmers, bijv. PDE3-, PDE4- en PDE5-remmers,

25 (g) theofylline,

(h) natriumcromoglycaat,

(i) COX-remmers, zowel non-selectieve als selectieve COX-1- of COX-2-remmers (NSAID's),

(j) orale en geïnhaleerde glucocorticosteroiden, zoals DAGR (gedissocieerde agonisten van de corticoïd-receptor),

(k) monoklonale antilichamen die actief zijn tegen endogene ontstekingsentiteiten,

(l) anti-tumornecrosefactor (anti-TNF- α) middelen,

35 (m) remmers van de adhesie van moleculen, waaronder VLA-4-antagonisten,

(n) kinine B₁- en -B₂-receptorantagonisten,

- (o) immunosuppressieve middelen,
- (p) remmers van matrixmetalloproteasen (MMP's),
- (q) tachykinine NK₁-, NK₂- en NK₃-receptorantagonisten,
- 5 (r) elastaseremmers,
- (s) adenosine A_{2a}-receptoragonisten,
- (t) remmers van urokinase,
- (u) verbindingen die werken op dopaminereceptoren, bijv. D₂-agonisten,
- 10 (v) modulators van de NF κ B-volgreeks, bijv. IKK-remmers,
- (w) modulators van cytokinesignaalvolgreeksen, zoals p38 MAP-kinase, syk-kinase of een JAK-kinaseremmer,
- (x) middelen die kunnen worden geklassificeerd als
- 15 mucolytica of antitussiva en
- (y) antibiotica.

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie ¹	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
A	EP 0659737 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 28 juni 1995 * samenvatting; bladzijde 3 – bladzijde 4, regel 40 * ---	1-34	C07C311/08 C07D209/44 C07D217/06 A61K31/18, 31/403
D, A	US 5776983 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 7 juli 1998 * samenvatting; kolom 1 – kolom 3, regel 36 * ---	1-34	A61K31/435 A61P11/00
A	US 2003/0229058 A1 (THERAVANCE INC) 11 december 2003 * samenvatting; alinea [0001] – alinea [0049] * ---	1-34	Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7 A61K C07D
A	WO 03/099764 A1 (THERAVANCE INC) 4 december 2003 * samenvatting; bladzijde 1 – bladzijde 3, regel 12 * ---	1-34	A61P C07C
D, A	WO 02/00622 A2 (FUJISAWA PHARM CO LTD) 3 januari 2002 * samenvatting; * ---	1-34	Computerbestanden
P, A	WO 2004/100950 A1 (PFIZER INC) 25 november 2004 * samenvatting; * -----	1-34	WPI Epodoc PAJ REGISTRY (STN) CAPLUS (STN) MARPAT (STN)

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op: 21 januari 2005

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen:²

Hoewel conclusies 26 & 27 medische werkwijzen lijken te betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2 niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbinding/samenstelling.

Datum waarop het
onderzoek werd voltooid:

23 december 2005

Vooronderzoeker: Dr. Ing. L. Bechger

¹ Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

² Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1028086

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per **6 januari 2006**

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooicentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
EP0659737 AB	1995-06-28		
		NO944969 A	1995-06-22
		FI946003 A	1995-06-22
		CA2138675 A	1995-06-22
		PL306452 A	1995-06-26
		AU8163594 A	1995-06-29
		JP7206806 A	1995-08-08
		CN1109050 A	1995-09-27
		HU72302 A	1996-04-29
		ZA9410213 A	1996-06-21
		CZ9403260 A	1996-07-17
		NZ270237 A	1997-09-22
		AU688417B B	1998-03-12
		SG50477 A	1998-07-20
		TW424082B B	2001-03-01
		AT235463T T	2003-04-15
		DE69432341D D	2003-04-30
		ES2194857T T	2003-12-01
		DE69432341T T	2004-03-04

US5776983 A 1998-07-07

US2003229058 A 2003-12-11

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
WO03099764 A	2003-12-04		
WO0200622 A	2002-01-03		
WO2004100950 A	2004-11-25	NL1026203 A NL1026203C C	2004-11-16 2005-07-26

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

