

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 882**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

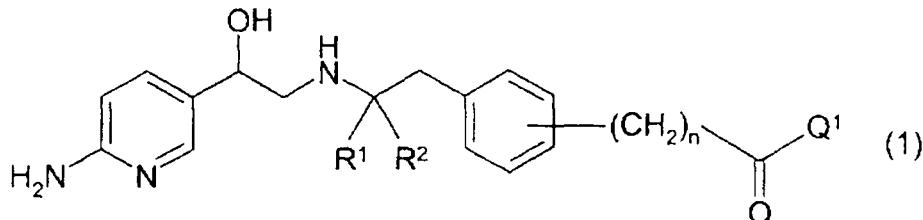
(86) Número de solicitud europea: **04735621 .7**(86) Fecha de presentación : **01.06.2004**(87) Número de publicación de la solicitud: **1633715**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**(54) Título: **Derivados de 2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamina como agonistas de adrenoceptores β 2.**(30) Prioridad: **04.06.2003 GB 0312832**(73) Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008(72) Inventor/es: **Brown, Alan Daniel;**
Lane, Charlotte Alice Louise y
Lewthwaite, Russell Andrew(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamina como agonistas de adrenoceptores $\beta 2$.

5 Esta invención se refiere a agonistas $\beta 2$ de fórmula general (1):



15

en la que R¹, R², n y Q¹ tienen los significados que se indican más adelante, y a procedimientos para la preparación de, intermedios usados en la preparación de, composiciones que contienen y los usos de, tales derivados.

20 Los adrenoceptores son miembros de la gran super-familia de receptores acoplados a la proteína G. La subfamilia de adrenoceptores se autodivide en las subfamilias α y β , estando compuesta la subfamilia β de al menos 3 sub-tipos de receptores: $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$. Estos receptores muestran patrones de expresión diferenciales en tejidos de diversos sistemas y órganos de mamíferos. Los receptores adrenérgicos $\beta 2$ ($\beta 2$) se expresan principalmente en células de músculo liso (por ejemplo, músculos lisos vascular, bronquial, uterino o intestinal), mientras que los receptores adrenérgicos $\beta 3$ se expresan principalmente en tejidos grasos (por lo tanto, los agonistas $\beta 3$ podrían ser potencialmente útiles en el tratamiento de la obesidad y la diabetes) y los receptores adrenérgicos $\beta 1$ se expresan principalmente en tejidos cardíacos (por lo tanto, los agonistas $\beta 1$ se usan principalmente como estimulantes cardíacos).

30 La patofisiología y los tratamientos de las enfermedades de las vías respiratorias se han revisado ampliamente en la bibliografía (como referencia véase Barnes, P. J. Chest, 1997, 111: 2, págs 17S-26S y Bryan, S. A. y col., Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1 págs 25-42) y por lo tanto, en este documento sólo se incluirá un breve resumen para proporcionar información antecedente.

35 Los glucocorticoesteroides, anti-leucotrienos, teofilina, cromonas, anti-colinérgicos y agonistas $\beta 2$ constituyen clases de fármacos que actualmente se usan para tratar enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias tales como asma y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COPD). Las directrices de tratamiento para estas enfermedades incluyen agonistas $\beta 2$ inhalados de corta y larga actuación. Los agonistas $\beta 2$ de comienzo rápido de corta actuación se usan para una broncodilatación de "rescate", mientras que las formas de larga actuación proporcionan un alivio sostenido y se usan como terapia de mantenimiento.

40 La broncodilatación se media mediante el agonismo del adrenoceptor $\beta 2$ expresado en las células de los músculos lisos de las vías respiratorias, lo que da lugar a una relajación y por lo tanto a la broncodilatación. De esta manera, como antagonistas funcionales, los agonistas $\beta 2$ pueden prevenir e invertir los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, incluyendo el leucotrieno D4 (LTD4), acetilcolina, bradiquinina, prostaglandinas, histamina y endotelinas. Debido a que los receptores $\beta 2$ se distribuyen ampliamente en las vías respiratorias, los agonistas $\beta 2$ también pueden afectar a otros tipos de células que desempeñan un papel en el asma. Por ejemplo, se ha informado de que los agonistas $\beta 2$ pueden estabilizar los mastocitos. La inhibición de la liberación de sustancias broncoconstrictoras puede realizarse de igual forma que los agonistas $\beta 2$ bloquean la broncoconstricción inducida por alergias, ejercicio y aire frío. Además, los agonistas $\beta 2$ inhiben la neurotransmisión colinérgica en las vías respiratorias humanas, lo que puede dar como resultado una broncoconstricción reducida por reflejo colinérgico.

55 Además de las vías respiratorias, también se ha establecido que los adrenoceptores $\beta 2$ se expresan en otros órganos y tejidos y de esta manera los agonistas $\beta 2$, tales como los descritos en la presente invención, pueden tener aplicación en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero sin limitación, las del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión, enfermedades inflamatoria y alérgicas de la piel, psoriasis, enfermedades proliferativas de la piel, glaucoma y en condiciones donde existe una ventaja en la disminución de la acidez gástrica, particularmente en la ulceración gástrica y péptica.

60 Sin embargo, numerosos agonistas $\beta 2$ están limitados en su uso debido a su baja selectividad o efectos secundarios adversos como consecuencia de una elevada exposición sistémica y principalmente mediada a través de la acción en los adrenorreceptores $\beta 2$ expresados fuera de las vías respiratorias (temblor muscular, taquicardia, palpitaciones, agitación). Por lo tanto, existe una necesidad para mejorar los agentes de esta clase.

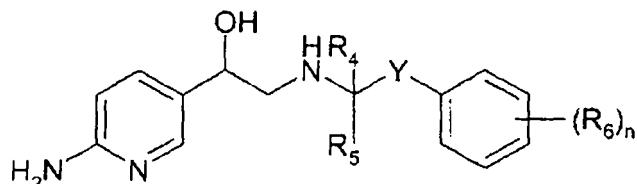
65 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de nuevos agonistas $\beta 2$ que tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo en términos de potencia, selectividad y/o propiedades farmacodinámicas. En este contexto, la presente invención se refiere a nuevos agonistas $\beta 2$.

ES 2 291 882 T3

Ya se han sintetizado diversos derivados de 2-amino-piridina. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos US 4.358.455 describe compuestos que tienen una actividad aleatoria como estimulantes beta-adrenérgicos o como bloqueantes beta-adrenérgicos, de fórmula:

5

10

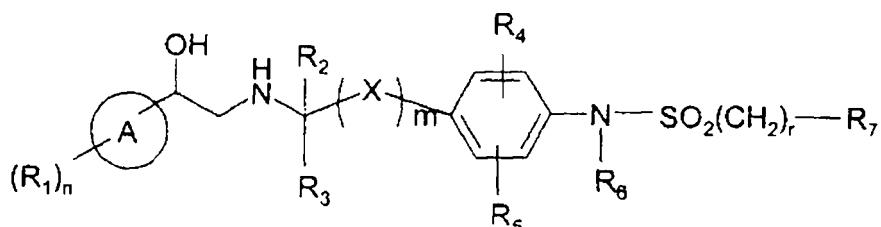


en la que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C₁-C₃); Y puede ser concretamente un grupo metileno, R₆ se selecciona entre H, OH, alcoxi, metilendioxi, halo o alquilo; y n es igual a 1 ó 2.

Otro ejemplo se refiere a la solicitud de patente WO 95/29259 que describe agonistas β_3 selectivos (con poca actividad β_1 y β_2) de fórmula:

20

25



30

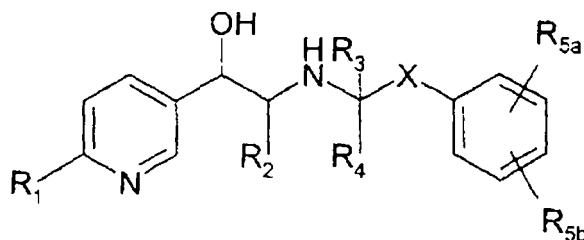
en la que A puede ser un anillo heterocíclico de 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; R₁ puede ser amino y n puede ser igual a 1; R₂ y R₃ pueden ser independientemente H o alquilo (C₁-C₁₀); m es 0 ó 1 y X puede ser un grupo metileno; R₄ y R₅ pueden ser H; R₆ es H o alquilo (C₁-C₁₀); r es de 0 a 3 y R₇ puede ser un fenilo sustituido de 0 a 5 veces por numerosos sustituyentes (OH, oxo, Hal, CN, etc...).

35

También se describen otros derivados de 2-amino-piridina en el documento US 5.714.506 como agonistas β_3 selectivos. Son más específicamente de fórmula:

40

45



50

en la que R₁ puede ser amino; R₂ es H o alquilo (C₁-C₆); R₃ y R₄ pueden ser independientemente H o alquilo (C₁-C₁₂); X puede ser un grupo -(CH₂)_n- con n seleccionado entre 1, 2 y 3; y R_{5a} y R_{5b} pueden seleccionarse entre -CONR₂R₂, -O-CH₂-CONR₂R₂, arilo, -CH₂-alcoxi, -CH₂-CONR₂R₂ donde R₂ es H o alquilo (C₁-C₆).

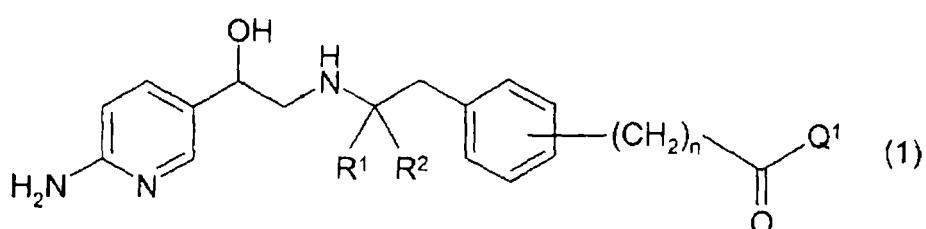
55

Sin embargo, ninguno de los derivados de 2-amino-piridina sintetizados hasta ahora han mostrado una actividad selectiva del agonista β_2 , permitiendo que se usen como fármacos eficaces en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , en particular enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias u otras enfermedades tales como las citadas anteriormente.

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

60

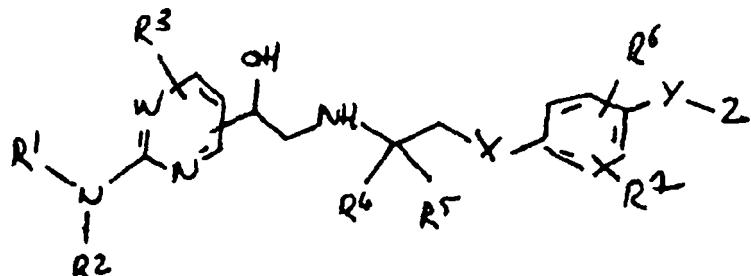
65



ES 2 291 882 T3

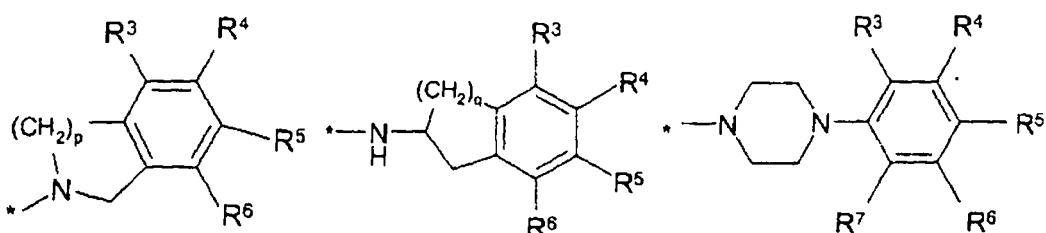
en la que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en la posición meta o para, R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₄, n es 0, 1 ó 2 y Q¹ es un grupo seleccionado entre: *₁ documento WO 96/35671 describe compuestos de fórmula

5



y su uso para el tratamiento de enfermedades tales como obesidad y diabetes.

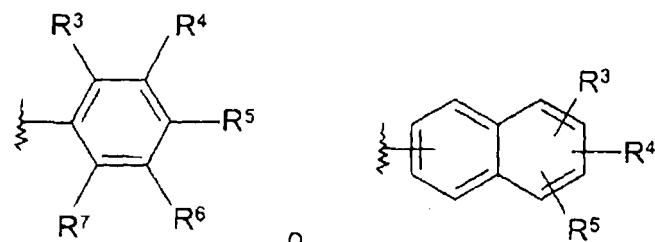
20



30

35 y un grupo *-NR-Q²-A, donde p es 1, 2 ó 3, q es 1 ó 2, Q² es un enlace directo o un alquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH, R es H, alquilo C₁-C₄ o fenilo opcionalmente sustituido con OH y A es cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho cicloalquilo opcionalmente unido mediante uno o más átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, tetrahidropirano, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, piridilo o un grupo seleccionado entre:

40



45

50

donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, SR⁹, halo, CF₃, OCF₃, (CH₂)_mCOOR⁹, SO₂NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NHCOR⁸, SO₂-alquilo (C₁-C₄) y fenilo opcionalmente sustituido con hidroxi o hidroxi-alquilo (C₁-C₄);

donde m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2 y R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o alquilo C₁-C₄ y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

55

o, si es apropiado, sus sales y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60

Los compuestos de la invención son agonistas selectivos de los receptores $\beta 2$, que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por $\beta 2$, mostrando una excelente potencia, en particular cuando se administran mediante la vía de inhalación.

65

Preferiblemente, el término "selectivo" significa que los compuestos de fórmula (1) muestran potencia agonista para el receptor $\beta 2$, que es al menos aproximadamente 50 veces mayor con respecto al receptor $\beta 3$ y al menos aproximadamente 500 veces mayor con respecto al receptor $\beta 1$.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (1) muestran una potencia de agonista para el receptor $\beta 2$, que es inferior a 10 nM medida mediante el ensayo basado en células descrito en este documento.

ES 2 291 882 T3

En la fórmula general anterior (1), alquilo C₁-C₄ y alquieno C₁-C₄ denotan un grupo de cadena lineal o ramificada que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Esto también se aplica si llevan sustituyentes o aparecen como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo en hidroxi-alquilo (C₁-C₄), radicales O-alquilo (C₁-C₄), radicales S-alquilo (C₁-C₄), etc... Los ejemplos de radicales alquilo (C₁-C₄) adecuados son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo... los radicales hidroxi-alquilo (C₁-C₄) son radicales alquilo sustituidos con un sustituyente hidroxi (OH). De acuerdo con una realización preferida de dicha invención, tales radicales contienen un sustituyente hidroxi que puede estar en cualquier posición del radical alquilo. Los ejemplos de radicales hidroxi-alquilo (C₁-C₄) adecuados son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, etc...

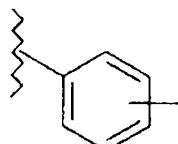
10 El término “cicloalquilo C₃-C₇” incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un grupo cicloalquilo preferido es ciclohexilo.

15 El cicloalquilo C₃-C₇ donde 2 o más átomos de carbono están opcionalmente unidos mediante uno o más átomos de carbono incluye adamantilo, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano.

15 Finalmente, halo denota un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo compuesto por fluoro-, cloro-, bromo- y yodo-, en particular fluoro- y cloro-.

20 En la siguiente fórmula, el enlace libre del grupo fenilo en la estructura que se muestra a continuación:

25

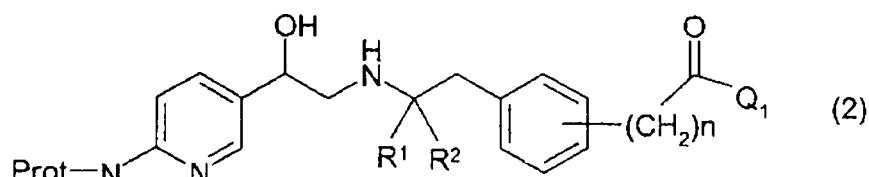


30 significa que el fenilo puede estar sustituido en la posición meta o para.

Los derivados de 2-amino-piridina de la fórmula (1) pueden prepararse usando procedimientos convencionales tales como los siguientes procedimientos ilustrativos donde R¹, R², Q¹ y n son como se han definido anteriormente para los derivados de 2-amino-piridina de la fórmula (1), a menos que se indique otra cosa.

35 Los derivados de 2-amino-piridina de fórmula (1) pueden prepararse mediante la retirada del grupo o grupos protector(es) “Prot” del compuesto de fórmula (2):

40

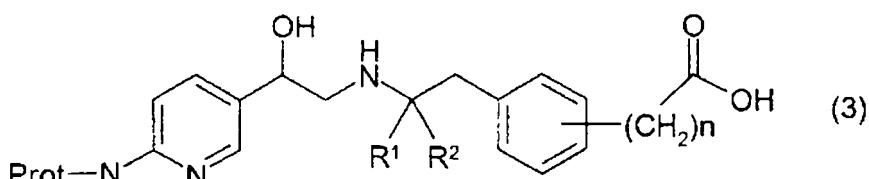


45 en la que R¹, R², Q¹ y n son tal y como se han descrito anteriormente para los derivados de 2-amino-piridina de fórmula (1) y Prot es un grupo protector adecuado (o 2 grupos protectores adecuados) para la amino-piridina, que incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoxicarbonilo, acilo o 2,5-dimetil-pirrol, mediante procedimientos bien conocidos para los especialistas en la técnica tales como la metodología convencional para la escisión de grupos protectores de nitrógeno como se encuentra en los libros de texto (por ejemplo, T. W. GREENE, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981).

55

El compuesto de fórmula (2) puede prepararse acoplando un ácido de fórmula (3):

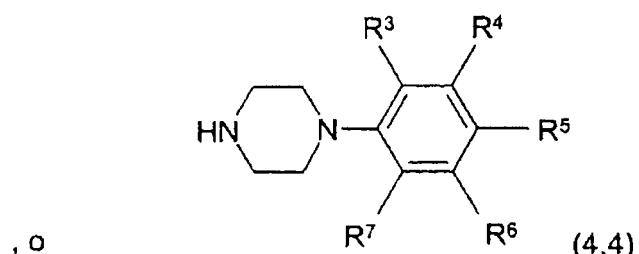
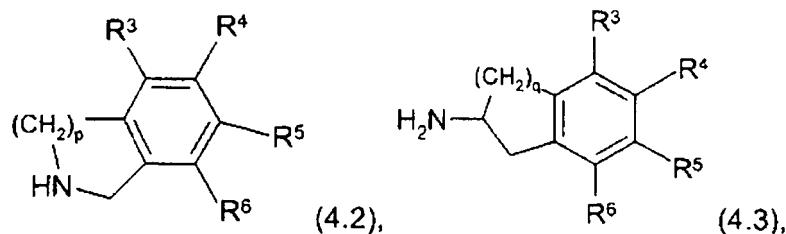
60



65

ES 2 291 882 T3

en la que Prot, R¹, R² y n son como se han definido anteriormente, con una amina de fórmula NRH-O²⁻-A (4.1),

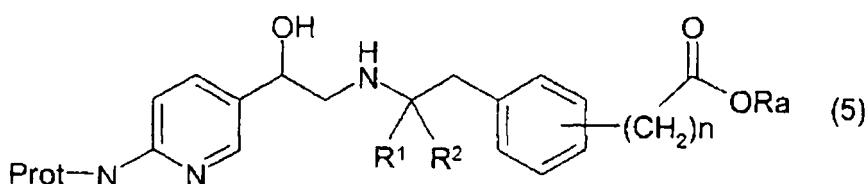


en la que p , q , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente.

El acoplamiento del ácido (3) a la amina (4.1), (4.2), (4.3) o (4.4) se realiza generalmente en un exceso de dicha amina, con un agente de acoplamiento convencional (por ejemplo, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida o *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de un catalizador (por ejemplo, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol), y opcionalmente en presencia de una base de amina terciaria (por ejemplo, *N*-metilmorfolina, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina). La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado tal como piridina, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, diclorometano o acetato de etilo, y a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente).

Dicha (4.1), (4.2), (4.3) o (4.4) está disponible en el mercado o puede prepararse mediante procedimientos convencionales bien conocidos para los especialistas en la técnica (por ejemplo acilación, sulfonilación, reducción, oxidación, alquilación, protección, desprotección, etc...) a partir de un material disponible en el mercado.

40 El ácido de fórmula (3) puede prepararse a partir del correspondiente éster de fórmula (5):



en la que Prot , R^1 , R^2 , Ra y n son como se han definido anteriormente de acuerdo con cualquier procedimiento bien conocido para un especialista en la técnica para preparar un ácido a partir de un éster.

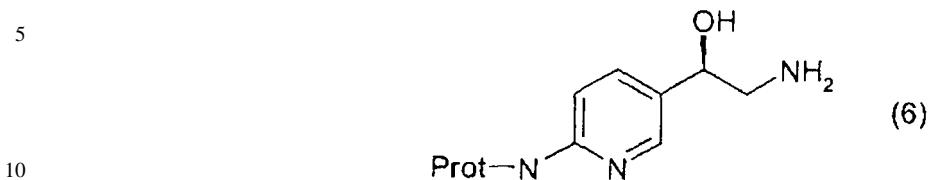
55 En un procedimiento típico, la hidrólisis del éster para dar un ácido se realiza según cualquier procedimiento bien conocido para un especialista en la técnica para preparar un ácido a partir de un éster, sin modificar el resto de la molécula. Por ejemplo, el éster puede hidrolizarse por tratamiento con un ácido o base acuosa (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio), opcionalmente en presencia de un co-disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano/1,4-dioxano), a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, durante un período de 1 a 40 horas.

60

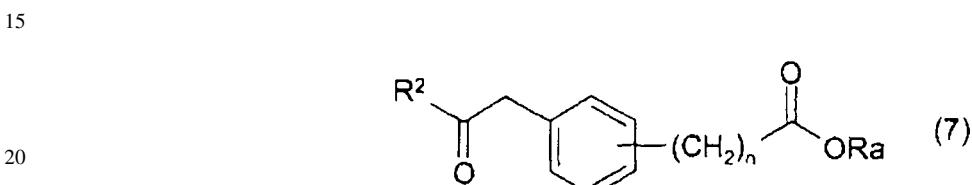
El éster de fórmula (5) puede prepararse de acuerdo con diferentes vías dependiendo de la elección de R^1 y R^2 .

ES 2 291 882 T3

Si R¹ es hidrógeno, R² es alquilo (C₁-C₄) y n es diferente de 0, entonces el éster de fórmula (5) puede prepararse por reacción de una amina de fórmula (6):



con un exceso de una cetona de fórmula (7):

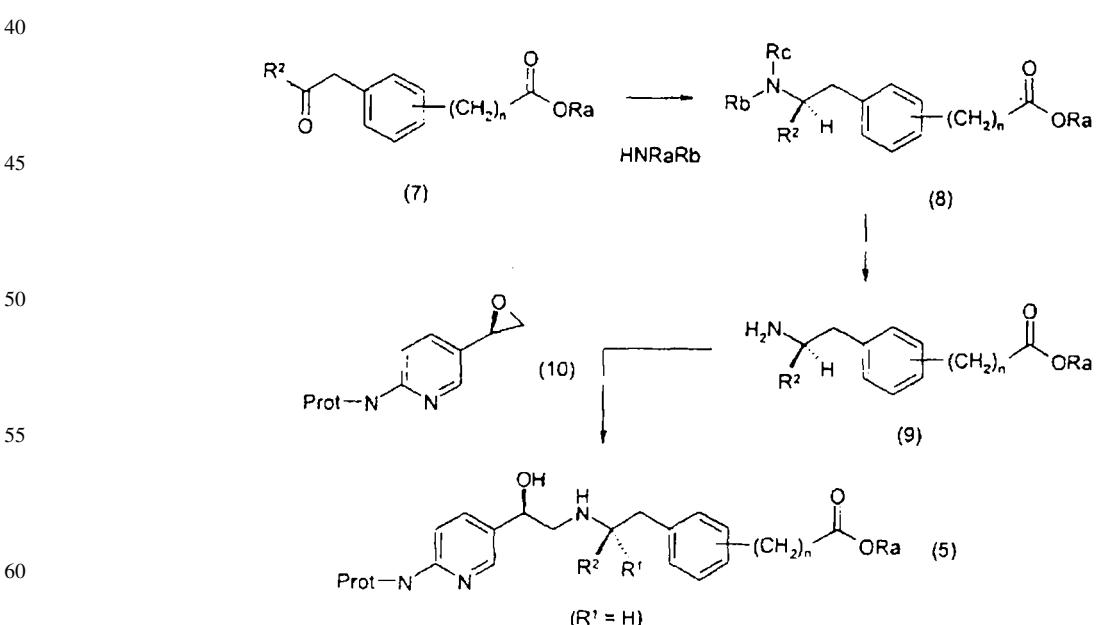


en la que Prot, R², Ra y n son como se han definido anteriormente, para formar un compuesto intermedio, que se reduce mediante un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro sódico de fórmula NaCN(BH)₃ o triacetoxoborohidruro sódico de fórmula Na(OAc)₃BH), opcionalmente en presencia de ácido acético. La reacción se realiza generalmente en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C durante 3 a 72 horas, dando el compuesto de fórmula (5) en forma de una mezcla de diastereómeros. De acuerdo con otra alternativa, la reducción puede realizarse en presencia de un agente secante tal como tamices moleculares o sulfato de magnesio.

La amina de fórmula (6) puede prepararse partiendo de 2-amino-5-bromo-piridina, como se describe en el documento EP 1 078 924 o en el documento WO 99/32475.

Como alternativa, el éster de fórmula (5) puede prepararse de acuerdo con el esquema 1 como se indica a continuación:

Esquema 1



65 donde n, Ra y Prot son como se han definido anteriormente, y Rb y Rc representan cualesquier sustituyentes adecuados de forma que HNRbRc sea una amina quirala (por ejemplo, Rb puede ser hidrógeno y Rc puede ser un grupo α-metilbencílo) y los enlaces entre N y Rb y N y Rc puedan escindirse fácilmente para dar la amina libre de fórmula (9).

ES 2 291 882 T3

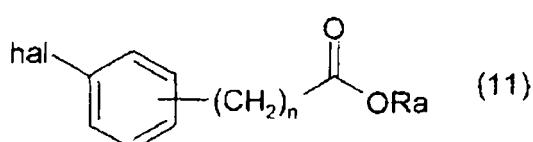
En un procedimiento típico, la cetona de fórmula (7) se hace reaccionar con una amina no racémica quiral apropiada HNRbRc (por ejemplo α -meilbencilamina o cualquier otra amina no racémica quiral adecuada disponible en el mercado) para formar un intermedio quiral, que se reduce mediante un agente reductor adecuado (por ejemplo, cianoborohidruro sódico de fórmula NaCN(BH)₃ o triacetoxiborohidruro sódico de fórmula Na(OAc)₂BH) opcionalmente en presencia de acetato sódico o ácido acético, y también opcionalmente en presencia de un agente secante (por ejemplo, tamices moleculares, sulfato de magnesio) como se ha descrito anteriormente. Después, el producto resultante se convierte en la sal clorhidrato y se cristaliza selectivamente a partir de un disolvente adecuado o mezcla de disolventes (por ejemplo, isopropanol, etanol, metanol, diisopropiléter o diisopropiléter/metanol) para dar el producto diastereoméricamente puro de fórmula (8), o su enantiómero, si se usa el enantiómero opuesto de la amina HNRbRc.

Después, la amina protegida de fórmula (8), se escinde para dar la correspondiente amina libre de fórmula (9) usando la metodología convencional para la escisión de grupos protectores de nitrógeno, tal como se encuentra en el libro de texto (véase, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981). Cuando se usa una α -metilbencilamina, la escisión puede realizarse usando formiato amónico e hidróxido de paladio sobre carbono Pd(OH)₂/C como catalizador.

Después, dicha amina de fórmula (9) se hace reaccionar con un epóxido de fórmula (10) en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido/tolueno), a una temperatura comprendida entre 20°C y 80°C y opcionalmente en presencia de un catalizador durante de 8 a 40 horas, dando el éster de fórmula (5).

El epóxido de fórmula (10) puede prepararse partiendo de una 2-amino-5-bromo-piridina como se describe en el documento EP 1 078 924 o en el documento WO 99/32475.

La cetona de fórmula (7) descrita anteriormente puede prepararse por arilación de enolato de un haluro de arilo de fórmula (11):

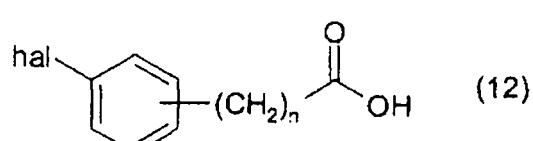


en la que Ra y n son como se han definido anteriormente y halo representa un átomo de halógeno, que incluye, pero sin limitación, fluoro-, cloro- y bromo-.

En un procedimiento típico, el haluro de arilo de fórmula (11) se hace reaccionar con un enolato de estaño generado *in situ* por tratamiento de un acetato de vinilo (por ejemplo, acetato de isoprenilo con metóxido de tri-n-butilestaño de fórmula Bu₃SnOMe) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (acetato de paladio/tri-*orto*-tolilfósfina de fórmula Pd(OAc)₂/P(*o*-Tol)₃) en un disolvente no polar (por ejemplo tolueno, benceno, hexano).

Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C durante de 6 a 16 horas.

El haluro de arilo de fórmula (11) puede prepararse por esterificación del correspondiente ácido de fórmula (12):



en la que halo es como se ha definido anteriormente, de acuerdo con cualquier procedimiento bien conocido para un especialista en la técnica para preparar un éster a partir de un ácido, sin modificar el resto de la molécula.

55 En un procedimiento típico, el ácido de fórmula (12) se hace reaccionar con un disolvente alcohólico de fórmula RaOH, en la que Ra es como se ha definido anteriormente, en presencia de un ácido tal como cloruro de hidrógeno a una temperatura entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente) durante 8 a 16 horas.

60 De acuerdo con otra alternativa, el ácido de fórmula (12) se hace reaccionar con un bromoalquilo de fórmula RaBr en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano) a una temperatura y durante un período de tiempo como se han mencionado anteriormente.

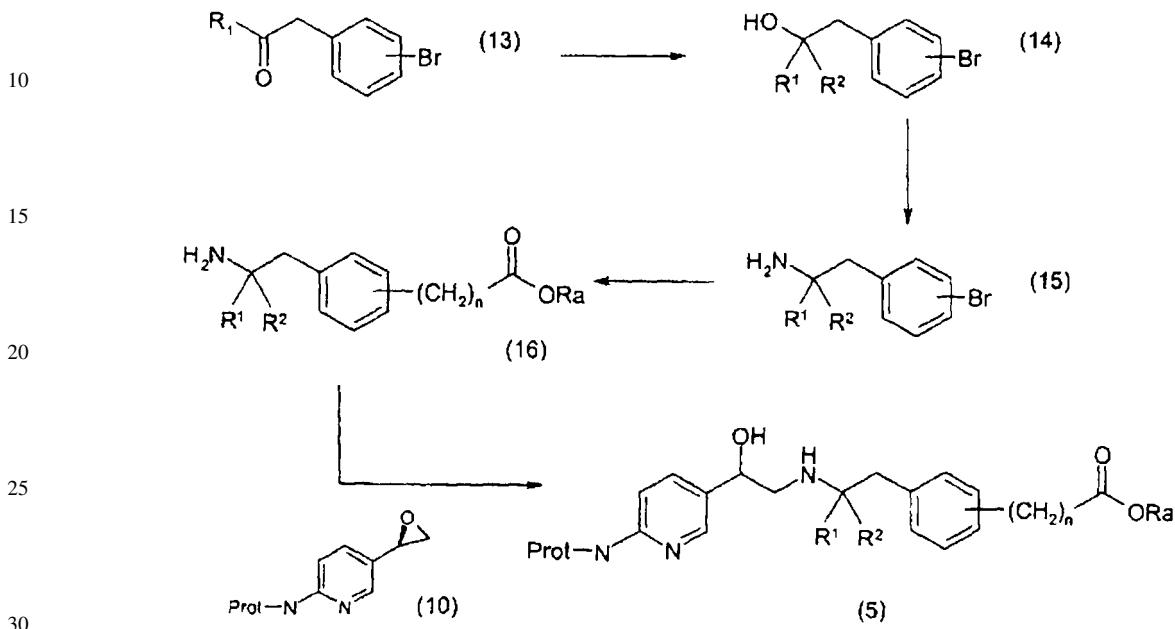
65 El ácido de fórmula (12) es un producto disponible en el mercado o puede prepararse mediante procedimientos convencionales bien conocidos para un especialista en la técnica.

ES 2 291 882 T3

Si R_1 y R_2 son ambos diferentes de hidrógeno y n es diferente de 0, entonces el éster de fórmula (5) puede prepararse de acuerdo con el esquema 2 como se indica a continuación:

5

Esquema 2



donde R^1 , R^2 , R^α y $Prot'$ son como se han definido anteriormente.

35 En un procedimiento típico, la halocetona de fórmula (13) se hace reaccionar con un alquilo “activado” (alquilo organometálico tal como $R^2\text{MgBr}$, $R^2\text{MgCl}$ o $R^2\text{Li}$) para dar el correspondiente alcohol terciario de fórmula (14). Esta adición organometálica generalmente se realiza en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, éter, ciclohexano o 1,4-dioxano, a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C (temperatura ambiente) durante 1 a 24 horas.

40 Después, dicho alcohol terciario de fórmula (14) se trata con un alquilnitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, cloroacetonitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) para dar un intermedio protegido que a su vez se escinde usando la metodología convencional para escindir el grupo protector de nitrógeno como se menciona en los libros de texto, para dar la amina de fórmula (15).

45 Después, la amina de fórmula (15) se convierte en el éster de ácido bórico por tratamiento con una fuente de boro adecuada (por ejemplo pinacolborano, *bis*(pinacolato)diboro) en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo acetato de paladio (II)/tri-*orto*-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}-(o\text{-tol})_3$ o cloruro de (difenilfosfino)ferrocenilpaladio (II) de fórmula $dppf\text{PdCl}_2$). La reacción generalmente se realiza en un disolvente adecuado tal como dimetilsulfóxido o tolueno, opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo acetato potásico) a una temperatura comprendida entre 60°C y 110°C durante un período de 4 a 24 horas. Después, el éster de ácido bórico intermedio se acopla con bromoacetato de etilo en presencia de un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) de fórmula $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, acetato de paladio (II)/tri-*orto*-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}-(o\text{-tol})_3$ o cloruro de (difenilfosfino)ferrocenilpaladio (II) de fórmula $dppf\text{PdCl}_2$) para dar el compuesto de fórmula (5).

55 El compuesto de fórmula (5) se obtiene finalmente por reacción del compuesto de fórmula (16) con el epóxido de fórmula (10) como se ha descrito anteriormente.

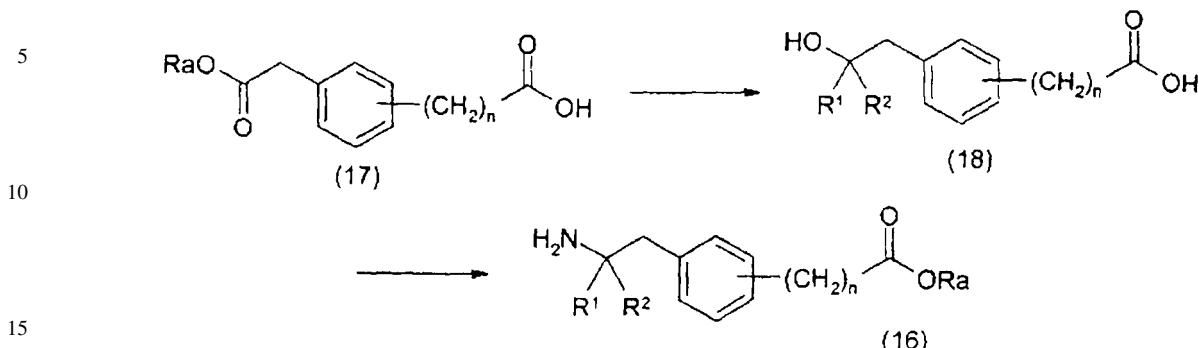
60 El compuesto de fórmula (13) está disponible en el mercado o puede prepararse fácilmente a partir de compuestos comerciales mediante procedimientos convencionales bien conocidos para un especialista en la técnica.

Como alternativa, la amina de fórmula (16) puede prepararse de acuerdo con el esquema 3 como se indica a continuación:

65

ES 2 291 882 T3

Esquema 3



donde R^1 , R^2 y R_a son como se han definido anteriormente.

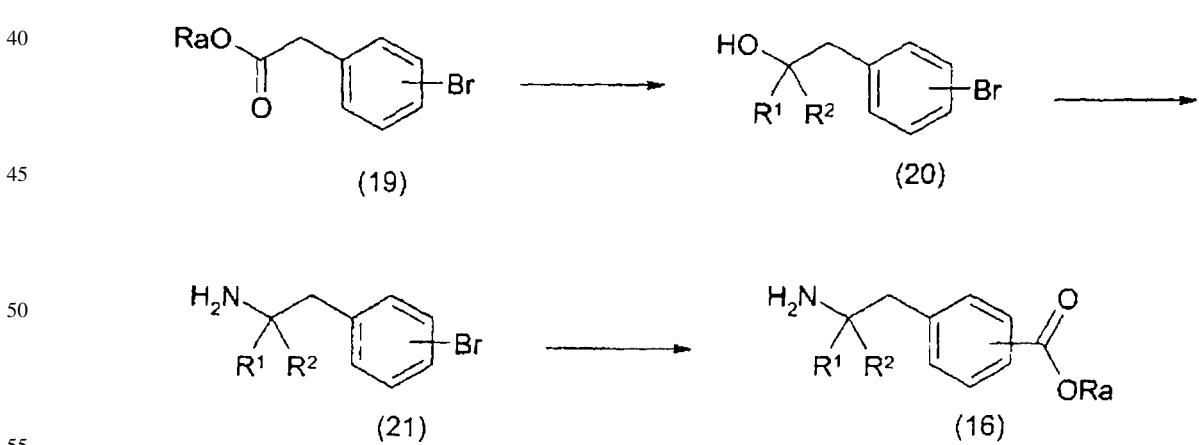
En un procedimiento típico, el éster de fórmula (17) se hace reaccionar con un alquilo “activado” (alquilo organometálico tal como R^2MgBr , R^2MgCl o R^2Li) para dar el correspondiente alcohol terciario de fórmula (18) usando el procedimiento descrito anteriormente.

25 Despues, dicho alcohol terciario de fórmula (17) se trata con un alquilnitrilo (por ejemplo acetonitrilo, cloroacetilnitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) para dar un intermedio protegido que a su vez se escinde usando la metodología convencional para escindir el grupo protector de nitrógeno tal como la mencionada en los libros de texto. Despues, el aminoácido resultante se esterifica usando el procedimiento descrito en este documento para dar la amina de fórmula (16).

El compuesto de fórmula (17) está disponible en el mercado o puede prepararse fácilmente a partir de compuestos disponibles en el mercado mediante procedimientos convencionales bien conocidos para el especialista en la técnica.

Si n es igual a 0, entonces la amina de fórmula (16) puede prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

Ejemplo 4



donde R^1 , R^2 y R_a son como se han definido anteriormente.

60 En un procedimiento típico, el éster de fórmula (19) se hace reaccionar con un alquilo “activado” (alquilo organometálico tal como R^2MgBr , R^2MgCl o R^2Li) para dar el correspondiente alcohol terciario de fórmula (20) usando el procedimiento descrito anteriormente.

Después, dicho alcohol terciario de fórmula (20) se trata con un alquilnitrilo (por ejemplo acetonitrilo, cloroacetilnitrilo) en presencia de un ácido (por ejemplo ácido sulfúrico, ácido acético) para dar un intermedio protegido que a su vez se escinde usando la metodología convencional para escindir el grupo protector de nitrógeno tal como la mencionada en los libros de texto, para dar la bromoamina (21).

ES 2 291 882 T3

La bromoamina resultante (21) se trata con un catalizador de paladio adecuado (por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio (II)) en una atmósfera de monóxido de carbono usando RaOH como disolvente (por ejemplo MeOH, EtOH) a temperatura elevada (100°C) y a presión (689,475 kPa (100 psi)) para dar el éster de fórmula (16).

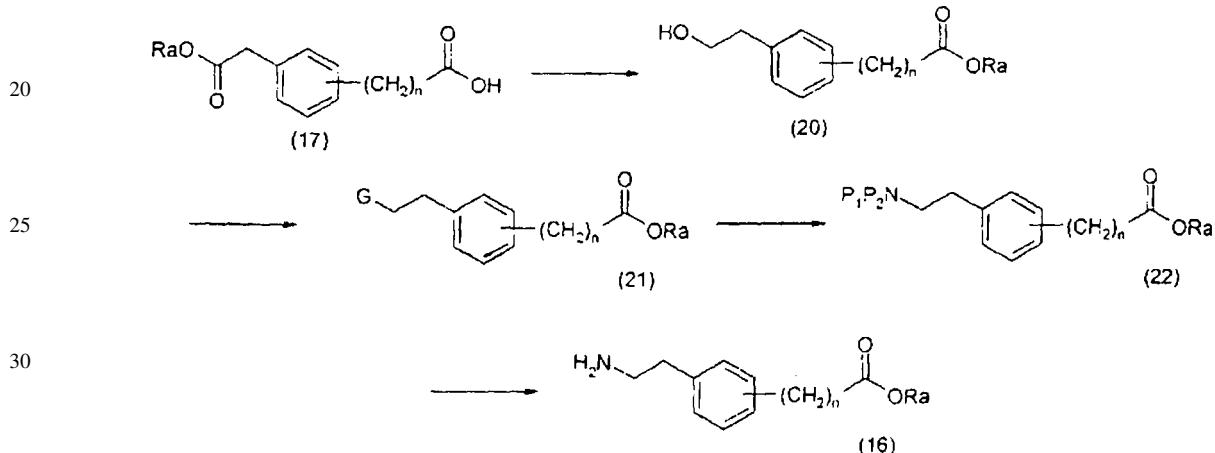
5

El compuesto de fórmula (19) está disponible en el mercado o puede prepararse fácilmente a partir de compuestos disponibles en el mercado mediante procedimientos convencionales bien conocidos para un especialista en la técnica.

10 Como alternativa, cuando R¹ y R² son H, la amina de fórmula (16) puede prepararse de acuerdo con el esquema 5 como se muestra a continuación:

Esquema 5

15



35

donde Ra es como se ha definido anteriormente.

En un procedimiento típico, el éster de fórmula (17) se reduce con un agente reductor (tal como LiAlH₃) para dar 40 el correspondiente alcohol primario de fórmula (20) usando el procedimiento descrito anteriormente.

Después, dicho alcohol terciario de fórmula (20) se trata para producir un grupo activante (G) (halógeno, mesilato, 45 tosilato) usando la metodología convencional para la activación de alcohol tal como la mencionada en los libros de texto. Después, el grupo activante resultante se desplaza mediante un grupo que contiene nitrógeno (tal como azida, ftalamida) usando la metodología convencional para desplazamientos nucleófilos tal como se menciona en los libros de texto. Después, la amina se libera por hidrólisis (hidróxido, hidrazina) o reducción (hidrogenación, agentes reductores tales como LiAlH₄) del grupo que contiene nitrógeno para dar la amina de fórmula (16).

Todas las reacciones y preparaciones anteriores de nuevos materiales de partida usados en los procedimientos 50 anteriores son reactivos y condiciones de reacción convencionales y apropiados para su realización o preparación así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos para los especialistas en la técnica con referencia a los precedentes bibliográficos y a los ejemplos y preparaciones de los mismos.

Para algunas de las etapas del procedimiento de preparación descrito anteriormente en este documento de los 55 derivados de 2-amino-piridina de fórmula (1), puede ser necesario proteger las funciones reactivas importantes que no se desea que reaccionen, y, en consecuencia, escindir dichos grupos protectores. En tal caso, puede usarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse procedimientos de protección y desprotección tales como los descritos por T. W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience, 1981) o por McOMIE (*Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973).

60

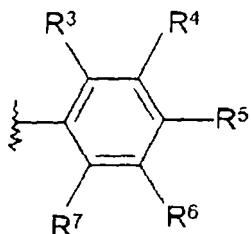
Además, los derivados de 2-amino-piridina de fórmula (1) así como el intermedio para la preparación de los mismos pueden purificarse de acuerdo con diversos procedimientos bien conocidos, tales como por ejemplo cristalización o cromatografía.

65

ES 2 291 882 T3

Se prefieren particularmente compuestos de fórmula (1) en la que n es 1 ó 2, Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, donde Q² es un alquíleno C₁-C₄ y A es un grupo

5



10

15

en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente.

20 Generalmente, se prefieren los siguientes sustituyentes:

- R¹ es H y R² es alquilo C₁-C₄, más preferiblemente CH₃ o R¹ y R² son iguales o diferentes y se seleccionan entre alquilo C₁-C₄, más preferiblemente R¹ y R² son ambos CH₃ y/o,

25

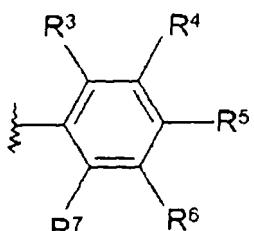
- n es 1 y/o,

- Q² se selecciona entre -CH₂- , -(CH₂)₂- , -(CH₂)₃- y CH(CH₃)-, más preferiblemente Q² es -CH₂- , y/o

- A es un grupo de fórmula:

30

35



40

en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOR⁹, C(=O)NR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H,

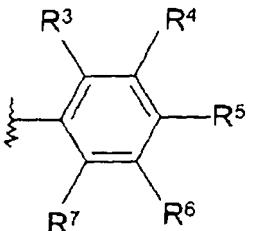
45

donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄.

50

Preferiblemente, A es un grupo de fórmula:

55



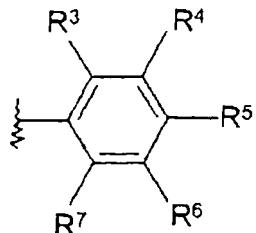
60

65

en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

ES 2 291 882 T3

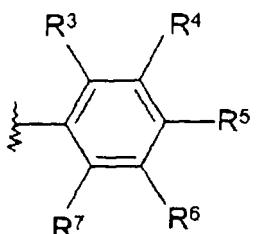
Preferiblemente, A es un grupo de fórmula:



en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂, con la condición de que al menos 3 de R^3 a R^7 sean iguales a H.

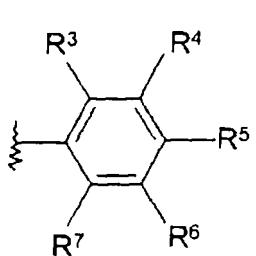
15

Preferiblemente, A es un grupo de fórmula:



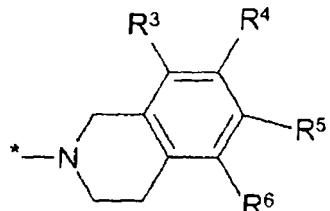
30 en la que R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan entre H, CH₃, OH, Cl, OCH₂CH₃, con la condición de que al menos 3 de R^3 a R^7 sean iguales a H.

35 Preferiblemente, A es un grupo de fórmula:



45 en la que al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 es diferente de hidrógeno.

50 Otros compuestos preferidos son aquellos donde n es 1 ó 2 y Q¹ es



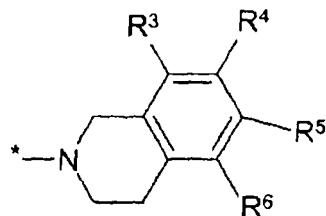
60 donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, SR⁹, halo, CF₃, OCF₃, COOR⁹, SO₂NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NHCOR⁹, con la condición de que al menos 2 de R^3 a R^6 son iguales a H,

65 donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄.

ES 2 291 882 T3

Preferiblemente, Q¹ es

5



10

donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H y OR⁹, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁶ son iguales a H;

15

donde R⁹ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₄.

20

Otros compuestos preferidos son aquellos donde n es 1 ó 2 y Q¹ es



25

Otros compuestos preferidos son aquellos donde n es 1 ó 2 y Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, donde Q² es un alquíleno C₁-C₄ y A es un piridin-2-ilo.

30

Otros compuestos preferidos son aquellos donde n es 1 ó 2 y Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, donde Q² es un alquíleno C₁-C₄ y A es naftilo.

35

Otros compuestos preferidos son aquellos donde n es 1 ó 2 y Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, donde Q² es un alquíleno C₁-C₄ y A es cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho cicloalquilo opcionalmente unido mediante uno o más átomos de carbono. Preferiblemente, A es ciclohexilo, cicloheptilo o adamantilo.

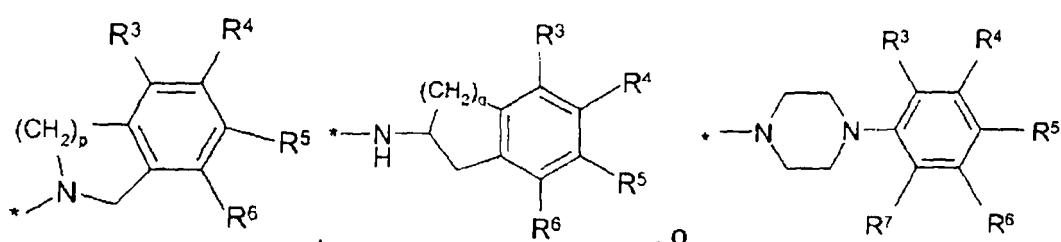
40

Otros compuestos preferidos son aquellos donde n es 1 ó 2 y Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, donde Q² es un alquíleno C₁-C₄ y A es naftilo sustituido con OH.

45

Otros compuestos preferidos son los de fórmula (1) en la que n es 0 ó 1 y Q¹ es un grupo de fórmula:

50



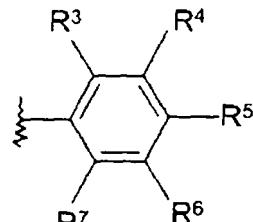
55

en la que p es 2 ó 3, q es 2, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H y OH, con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ sea OH.

60

Otros compuestos preferidos son los de fórmula (1) en la que n es 0 ó 1, R¹ es H o alquilo C₁-C₄, R² es alquilo C₁-C₄ y Q¹ es un grupo *-NR-Q²-A donde A es de fórmula:

65



en la que R, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido anteriormente.

ES 2 291 882 T3

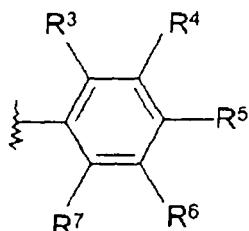
Generalmente, se prefieren los siguientes sustituyentes:

- R¹ es H y R² es alquilo C₁-C₄, más preferiblemente CH₃ o R¹ y R² son iguales o diferentes y se seleccionan entre alquilo C₁-C₄, más preferiblemente R¹ y R² son ambos CH₃, y/o,

5 - R se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃ y fenilo sustituido con OH, y/o

- Q² es un enlace directo o se selecciona entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -CH₂-C(CH₃)₂ y -CH₂CH(OH)-, y/o

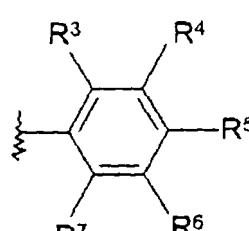
10 - A es un grupo de fórmula:



15 en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, Cl, F, CF₃, COOR⁹, SO₂-alquilo (C₁-C₄) y fenilo sustituido con OH o hidroxi-alquilo (C₁-C₄), con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H,

20 donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄.

30 Preferiblemente, A es de fórmula



35 en la que R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, CH₃, C(CH₃)₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, COOCH₃, SO₂-CH₂CH₃ y fenilo sustituido con OH o con -CH₂-OH, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

40 45 Se prefieren particularmente compuestos de fórmula (1) como se describen en la sección de Ejemplos que se muestra más adelante, es decir:

50 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-bencil-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(2-etoxy-bencil)-acetamida,

55 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-fenetil-acetamida,

60 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-indan-2-il-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3,4-dicloro-bencil)-acetamida,

65 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-acetamida,

ES 2 291 882 T3

- 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida,
- 5 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2,6-dimetoxi-bencil)-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(4-sulfamoil-bencil)-acetamida,
- 10 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2-etoxi-bencil)-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-indan-2-il-acetamida,
- 15 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-bencil-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-fenetil-acetamida,
- 20 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,5-dicloro-bencil)-acetamida,
- 25 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dicloro-bencil)-acetamida,
- 30 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(2-fluoro-5-trifluorometil)-bencil)-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-acetamida,
- 35 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-acetamida,
- 40 (3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-acetamida,
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-acetamida,
- 45 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(5-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-N-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida,
- 50 2-(3-{(2R)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-N-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida,
- 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-N-(4'-hidroxi-bifenil-3-ilmetil)acetamida,
- 55 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-N-(4-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida,
- 3-{(2R)-2-[2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-(4-hidroxibifenil-3-ilmetil)benzamida,
- 60 3-{(2R)-2-[2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propil]-benzamida,
- 3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida;

ES 2 291 882 T3

3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida;

5 3-{2-[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-[2-(4-hidroxi-2-metilfenil)etil]benzamida,

10 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}-N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida,

15 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}-N-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida,

20 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}-N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida,

25 3-[2-3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)acetamida,

30 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(3-hidroxi-fenil)acetamida,

35 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)acetamida,

40 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(hidroxi-3-metoxi-bencil)acetamida,

45 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]acetamida,

50 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)acetamida,

55 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)acetamida,

60 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)acetamida,

65 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-acetamida,

70 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-etyl-N-(3-hidroxi-fenil)acetamida,

75 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)etil]acetamida,

80 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-{[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]metil}acetamida,

85 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)acetamida,

90 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[(3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida,

95 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida,

100 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(2-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-etylacetamida,

ES 2 291 882 T3

- 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]acetamida,
- 5 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-[3-hidroxi-5-(trifluoro-metil)bencil]-*N*-metilacetamida,
- 10 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)-*N*-etilacetamida,
- 15 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida,
- 20 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-[2-(2-hidroxifenil)etil]acetamida,
- 25 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-bencil-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,
- 30 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(2-(4-hidroxifenil)-etil)acetamida,
- 35 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-hidroxibencil)acetamida,
- 40 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-[2-(3-hidroxifenil)-etil]acetamida,
- 45 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]acetamida,
- 50 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(5-*terc*-butil-2-hidroxi-fenil)acetamida,
- 55 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-hidroxi-4-metil-fenil)acetamida,
- 60 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-*N*-[2-(4-hidroxifenil)etil]acetamida,
- 65 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-(4-hidroxibencil)acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-(2-hidroxibencil)acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-(3-hidroxibencil)acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-[2-(3-hidroxifenil)etil]acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-(5-*terc*-butil-2-hidroxi-fenil)acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-(3-hidroxi-4-metil-fenil)acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino)propil)fenil]-*N*-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)acetamida,

ES 2 291 882 T3

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino}propil)fenil]-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)acetamida,
5 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino}propil)fenil]-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]
acetamida,
10 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino}propil)fenil]-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)acetamida,
15 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino}propil)fenil]-N-(5-cloro-2-hidroxibencil)-acetamida,
20 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino}propil)fenil]-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)
etil]-N-metil-acetamida,
25 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino}propil)fenil]-N-[2-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)etil]
acetamida,
30 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino}propil)fenil]-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)
etil]acetamida,
35 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-etyl-N-[2-(4-hidroxifenil)
etil]acetamida,
40 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-(2-cloro-4-hidroxibencil)-N-etyl-
acetamida,
45 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaf-
talen-1-il)acetamida,
50 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-(4-hidroxifenil)acetamida,
2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]acetamida,
55 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)
metil]acetamida,
60 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-[(4'-hidroximetil)-1,1'-bifenil-
3-il]acetamida,
2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-(2,4-dicloro-6-hidroxi-bencil)
acetamida,
65 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-[(3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bife-
nil-4-il)metil]acetamida,
70 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-[(4-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-
4-il)metil]acetamida,
75 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-[(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)
metil]acetamida,
80 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-[3-hidroxi-5-(trifluoro-metil)
bencil]-N-metilacetamida,
85 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]amino)propil)fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxibencil)-N-
etylacetamida,

ES 2 291 882 T3

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)acetamida,

5 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida,

10 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)acetamida,

15 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(4-hidroxifenil)etyl]benzamida,

20 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxibencil)benzamida,

25 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(2-hidroxibencil)benzamida,

30 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(3-hidroxifenil)etyl]benzamida,

35 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)benzamida,

40 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxi-3,5-dimetoxyfenil)benzamida,

45 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)benzamida,

50 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etyl]-N-metilbenzamida,

55 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(2-hidroxibencil)-N-metilbenzamida,

60 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol,

65 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]-benzamida,

70 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[(3'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)-metil]-benzamida,

ES 2 291 882 T3

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-metilbenzamida,
5
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-hidroxibencil)-N-metilbenzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)etil]benzamida,
10
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil]benzamida,
15
2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-etyl-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-cloro-4-hidroxi-bencil)-N-etylbenzamida,
20
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)benzoil)piperazin-1-il}fenol,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxifenil)benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]benzamida,
30
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il]metil]benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-{{[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]metil}benzamida,
35
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il]metil]benzamida,
40
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]benzamida,
45
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-etylbenzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]benzamida,
50
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[3-hidroxi-5-(trifluoro-metil)bencil]-N-metilbenzamida,
55
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-etylbenzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)benzamida,
60
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)metil]benzamida,
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzamida,
65
3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)benzamida,

ES 2 291 882 T3

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(2-hidroxifenil)-etil]benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)benzamida,

5 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)benzamida,

10 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]benzami-
da,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)benzamida,

15 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxibencil)benzamida,

20 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-hidroxibencil)benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxibencil)benzamida, y

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]benzamida.

25

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, generalmente se prefieren los compuestos de fórmula (1) en la que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en la posición meta.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácidos y bases de los mismo.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, 35 citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

40 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

45 Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use” por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

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

(ii) retirando un grupo protector de ácido o base-lábil a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (1) mediante la apertura del anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el 55 ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (1) en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

60 Las tres reacciones normalmente se realizan en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada.

65 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como en formas solvatadas. El término “solvato” se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se emplea cuando dicho disolvente es agua.

ES 2 291 882 T3

En el alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped donde, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Halebian (agosto de 1975).

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

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se han definido anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y las formas de cristal de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se definen en lo sucesivo y compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente.

También se describen en la presente memoria descriptiva metabolitos de los compuestos de fórmula (1), esto es, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

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

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

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

(iv) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR¹ → -NH₂);

(v) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo (-Ph → -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH₂ → COOH).

Los compuestos de fórmula (1) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede producirse un isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula (1) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. De esto se entiende que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (1), incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o sales donde el contraíon está ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémicas, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

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

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o la resolución del racemato (o del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto de fórmula (1) contenga un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereómeros puede convertirse en el correspondiente o correspondientes enantiómeros puros por medios bien conocidos para un especialista.

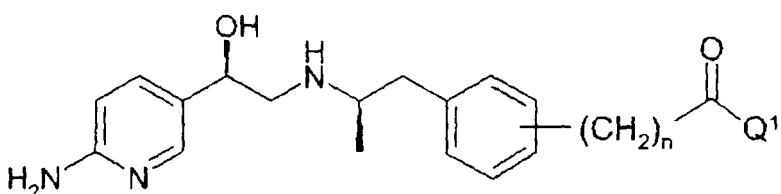
Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse en forma enantiomericamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consta de un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, típicamente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

ES 2 291 882 T3

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

- 5 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, generalmente se prefiere el estereoisómero (*R,R*) de la fórmula mostrada a continuación, en la que n y Q¹ son como se han definido anteriormente:

10



15

20 La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula (1) en la que uno o más átomos se reemplazan con átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

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

30 Ciertos compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ³H y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito a la vista de su fácil incorporación y de los fáciles medios de detección.

35 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede producir ciertas ventajas terapéuticas dando como resultado una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, aumento de la semivida o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor del sustrato.

40 Los compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para los especialistas en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y Preparaciones que acompañan usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar de el reactivo no marcado empleado anteriormente.

45 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

50 Los compuestos de fórmula (1), sus sales y/o formas derivadas farmacéuticamente aceptables, son compuestos farmacéuticamente activos valiosos, que son adecuados para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que está implicado el receptor β2 o en los que el agonismo de este receptor puede inducir un beneficio, en particular las enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias aunque también en el tratamiento de otras enfermedades tales como, pero sin limitación, las del sistema nervioso, parto prematuro, insuficiencia cardiaca congestiva, depresión, enfermedades inflamatorias y alérgicas de la piel, psoriasis, enfermedades proliferativas de la piel, glaucoma y en afecciones en las que existe una ventaja en la disminución de la acidez gástrica, particularmente en la ulceración gástrica y péptica.

55 Los compuestos de la invención deseados para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de lechos sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado evaporativo. Para este propósito puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

60 Pueden administrarse solos o en una combinación con uno o más compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad y de la naturaleza de la forma de dosificación.

ES 2 291 882 T3

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la liberación de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán obvios para los especialistas en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19^a Edición (Mack Publishing Company, 1995).

- 5 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragarse, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en torrente circulatorio directamente desde la boca.
- 10 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo llenas de líquido), chicles, multi- y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizadores y formulaciones líquidas.
- 15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas duras o blandas y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sello.
- 20 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida o de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).
- 25 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede fabricarse del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, cros-carmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.
- 30 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.
- 35 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.
- 40 Los comprimidos también pueden comprender lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Generalmente, los lubricantes comprenden del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.
- 45 Generalmente, los comprimidos contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Generalmente, los lubricantes comprenden del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.
- 50 Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes que enmascarar el sabor.
- 55 Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso de lubricante.
- 60 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar los comprimidos. Como alternativa, las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden granularse en estado húmedo, seco o fundido, congeladas derretidas o extruirse antes de comprimirse. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; puede incluso encapsularse.
- 65 La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- Son típicamente películas consumibles orales para uso humano o veterinario, formas de dosificación de película fina flexibles hinchables con agua o solubles en agua que pueden disolverse rápidamente o que son mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula (1), un polímero de formación de películas, un aglutinante, un

ES 2 291 882 T3

disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden desempeñar más de una función.

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

El polímero de formación de película puede seleccionarse entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y típicamente está presente en el intervalo del 0,01 al 99% en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80% en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes, potenciadores, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes de refrigeración, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de relleno, agentes anti-espumantes, tensioactivos y agentes que enmascaran el sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado evaporativo de las películas acuosas finas recubiertas en un soporte o papel que se puede desprender.

Esto puede hacerse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador recubridor combinado, o por liofilización o vaciamiento.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para liberarse inmediatamente y/o de forma modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos Nº 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14, por Verma y col. (2001). El uso del chicle para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando las técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (1) usada en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que mejoran la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de un sólido, semi-sólido o líquido tixotrópico para administración en forma de un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen stents recubiertos y microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, esto es, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, ceras, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen liberación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

ES 2 291 882 T3

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o en forma de una partícula de componentes mezclados, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador en polvo seco o en forma de una pulverizador en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, citosan o ciclodextrina.
- 10

El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para la liberación de dispersión, solubilización o extensión del activo, un propulsor o propulsores en forma de disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

20 Antes de uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto del fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la liberación por inhalación (típicamente menor de 5 micras). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como trituración en chorro por espiral, trituración en chorro de lecho fluidificado, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

25 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmelcelulosa), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

30

35 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 μg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 μl a 100 μl . Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (1), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

40 Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a estas formulaciones de la invención destinadas a administración inhalada/intranasal.

45 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

50 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se adaptan típicamente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene de 0,001 mg a 10 mg del compuesto de fórmula (1). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg que pueden administrarse en una dosis única o, más normalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

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

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

60 Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

65 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y en el oído incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, geles absorbibles, esponjas, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), ceras, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como el ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmelcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma de gelano, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden liberarse por iontoporesis.

ES 2 291 882 T3

Las formulaciones para administración ocular/en el oído pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, en pulsos, controlada, dirigida y programada.

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

10 Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, puede usarse la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Los más comúnmente usados para estos propósitos son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las Solicitudes Internacionales de Patente 15 N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, contenido al menos una de las cuales un compuesto de acuerdo con la invención, pueda 20 combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la invención, y medios para retener de forma separada dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase dividido en láminas. Un ejemplo 25 de tal kit es el lote de ampollas familiar usado para envasar los comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para clasificar las 30 composiciones separadas de las demás. Para ayudar a la realización, el kit comprende típicamente directrices para la administración y puede proporcionarse con un denominado sistema recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede requerir únicamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis 35 unitarias o divididas y puede, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo típico dado en este documento.

Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

40 Para evitar dudas, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula (1), o las sales, formas 45 derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden usarse en forma de una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para co-administrarse a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado tales como el tratamiento de procedimientos de enfermedad patofisiológicamente relevantes incluyendo, pero sin limitación (i) broncoconstricción, (ii) inflamación, (iii) alergia, (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como dificultad respiratoria y tos. El segundo y demás agentes 50 terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de la fórmula (1), o una sal, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo, o uno o más agonistas β_2 conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y demás agentes terapéuticos se seleccionarán entre una clase diferente de agentes terapéuticos.

Como se usan en este documento, los términos "co-administración", "co-administrado" y "en combinación con" 55 que se refieren a los compuestos de fórmula (1) y a uno o más agentes terapéuticos, pretenden significar, y se refieren a, e incluyen los siguientes:

- 60 • administración simultánea de tal combinación de compuesto o compuestos de fórmula (1) y agente o agentes terapéuticos a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación unitaria que libera dichos componentes sustancialmente a la vez a dicho paciente,
- administración sustancialmente simultánea de tal combinación de compuesto o compuestos de fórmula (1) y agente o agentes terapéuticos a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales compuestos se formulan aparte de cada uno de los demás en formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente 65 a la vez por dicho paciente, con lo cual dichos compuestos se liberan sustancialmente a la vez a dicho paciente,

ES 2 291 882 T3

- administración secuencial de tal combinación de compuesto o compuestos de fórmula (1) y agente o agentes terapéuticos a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan aparte de cada uno de los otros en formas de dosificación separada que se toman en períodos de tiempo consecutivos por parte de dicho paciente con un período de tiempo significativo entre cada administración, con lo que dichos componentes se liberan en momentos sustancialmente diferentes a dicho paciente;
- administración secuencial de tal combinación de compuesto o compuestos de fórmula (1) y agente o agentes terapéuticos a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación unitaria que libera dichos componentes de una manera controlada, con lo que se administran simultánea, consecutiva y/o solapadamente a la vez y/o en momentos diferentes por parte de dicho paciente,

donde cada parte puede administrarse por la misma o por una vía diferente.

15 Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse junto con el/los compuesto(s) de fórmula (1) o las sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen, pero de ningún modo se limitan a:

- (a) Inhibidores de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteínas activantes de 5-lipooxigenasa (FLAP),
- (b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
- (c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,
- (d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de los α₁- y α₂- adrenoceptores para uso descongestionante,
- (e) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,
- (f) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (g) teofilina,
- (h) cromoglicato sódico,
- (i) inhibidores de COX , inhibidores de COX-1 o COX-2 tanto selectivos como no selectivos (NSAID),
- (j) glucocorticoides orales e inhalados,
- (k) anticuerpos monoclonales activos frente a entidades inflamatorias endógenas,
- (l) agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF-α),
- (m) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,
- (n) antagonistas del receptor de quinina-B₁- y B₂,
- (o) agentes inmunosupresores,
- (p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (q) antagonistas del receptor de taququinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- (r) inhibidores de elastasa,
- (s) agonistas del receptor de adenosina A2a,
- (t) inhibidores de uroquinasa,
- (u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo agonistas D2,
- (v) moduladores de la vía de NF_κβ, por ejemplo, inhibidores IKK,
- (w) moduladores de las vías de señalización de citoquina tales como quinasa p38 MAP o quinasa sik,
- (x) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos, y
- (y) antibióticos.

ES 2 291 882 T3

De acuerdo con la presente invención, se prefiere más la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- antagonistas H3,
- 5 - antagonistas del receptor muscarínico M3,
- inhibidores de PDE4,
- 10 - glucocorticoesteroides,
- agonistas del receptor de adenosina A2a,
- moduladores de las vías de señalización de citoquina tales como quinasa p38 MAP o quinasa syk, o,
- 15 - antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

20 - glucocorticoesteroides, en particular glucocorticoesteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolido, acetonida triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y fluorato de mometasona, o

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

30 Debe apreciarse que todas las referencias de este documento al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. La descripción que se muestra a continuación se refiere a las aplicaciones terapéuticas a las que pueden aplicarse los compuestos de fórmula (1).

35 Los compuestos de fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar con el receptor $\beta 2$ y por lo tanto tienen una gran variedad de aplicaciones terapéuticas, como se describe con detalle a continuación, a causa del papel esencial que juega el receptor $\beta 2$ en la fisiología de todos los mamíferos.

40 Por lo tanto, un aspecto más de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor $\beta 2$. Más específicamente, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (1) o a las sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por:

- 45 • asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma bronquial atópico mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadero, asma intrínseco provocado por trastornos patofisiológicos, asma extrínseco provocado por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópico, asma bronquítico, asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alergenos, asma inducido por aire frío, asma ocupacional, asma infeccioso provocado por infección bacteriana, fúngica, protozoario o viral, asma no alérgico, asma incipiente, síndrome de sibilancia en niños y bronquiolitis,
- 50 • broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema.
- 55 • enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es miembro del grupo compuesto por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se caracteriza por una obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperactividad de las vías respiratorias consiguiente a otra terapia de fármaco y enfermedades de las vías respiratorias que se asocian con hipertensión pulmonar,
- 60 • bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis de estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,

ES 2 291 882 T3

- lesión pulmonar aguda, bronquiectasis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquiectasis cilíndrica, bronquiectasis saculada, bronquiectasis fusiforme, bronquiectasis capilar, bronquiectasis cística, bronquiectasis seca y bronquiectasis folicular.

5

Un aspecto más de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1), o sales, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un fármaco que tenga una actividad agonista de β_2 . En particular, las presentes invenciones se refieren al uso del compuesto de fórmula (1), o de la sal, formas derivadas o composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 , en particular de las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

10

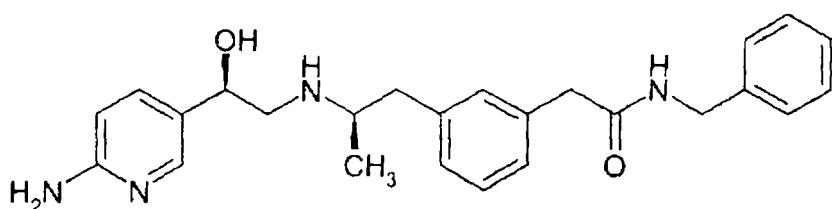
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (1):

15

Ejemplo 1

2-(3-{(2R)*-2-*{(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino}-propil}-fenil)-N-bencil-acetamida*

20



25

30

35

Una solución de *N*-bencil-2-[3-((2*R*)-2-{(2*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-ethylamino}-propil)-fenil]-acetamida (preparación 1, 148 mg, 0,30 mmol) en etanol (5 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (103 mg, 1,48 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de una columna Strong Cation Exchange eluyendo con metanol seguido de amoniaco 2 N en metanol para eluir el producto. La purificación adicional por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (97:3:0,5 cambiando a 90:10:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (36 mg).

40

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,78 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,27-7,00 (9H, m), 6,51 (1H, s), 4,53 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,51 (2H, s), 2,90-2,82 (2H, m), 2,66-2,58 (3H, m), 1,07 (3H, d) ppm.

45

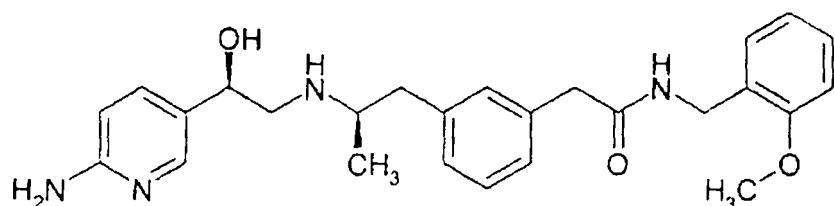
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 419.

Ejemplo 2

50

2-(3-{(2R)*-2-*{(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-ethylamino}-propil}-fenil)-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida*

55



60

Se preparó a partir de 2-[3-((2*R*)-2-{(2*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-ethylamino}-propil)-fenil]-*N*-(2-metoxi-bencil)-acetamida (preparación 2) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

65

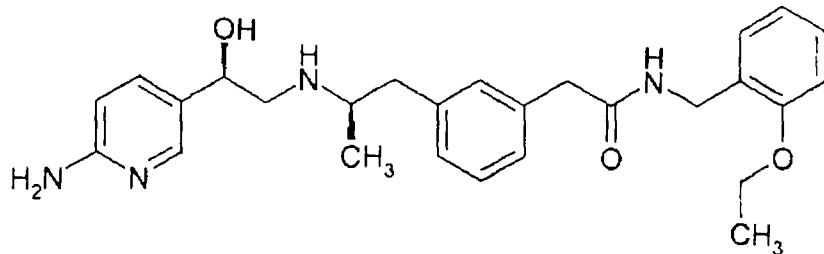
^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,77 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,23-6,84 (8H, m), 6,50 (1H, d), 4,52 (1H, m), 4,34 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,50 (2H, s), 2,88-2,81 (2H, m), 2,66-2,57 (3H, m), 1,06 (3H, d) ppm.

65

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 449.

Ejemplo 3

2-(3-*{(2R)*-2-*{(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino}-propil}-fenil)-*N*-(2-etoxy-bencil)-acetamida



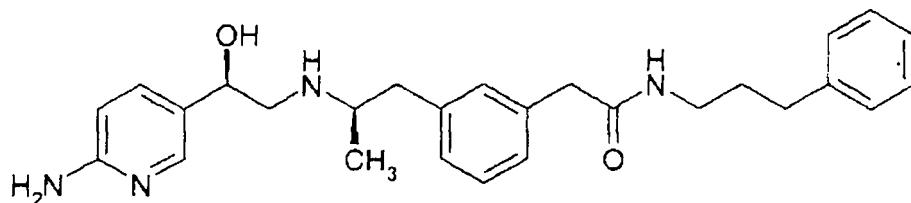
15 Se preparó a partir de 2-[3-((2R)-2-{(2R)-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-*N*-(2-etoxy-bencil)-acetamida (preparación 3) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,78 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,21-7,00 (6H, m), 6,90 (1H, d), 6,83 (1H, t), 6,50 (1H, s), 4,52 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,51 (2H, s), 2,89-2,81 (2H, m), 2,70-2,54 (3H, m), 1,34 (3H, d), 1,06 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 463.

25 Ejemplo 4

2-(3-*{(2R)*-2-*{(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino}-propil}-fenil)-*N*-(3-fenil-propil)-acetamida



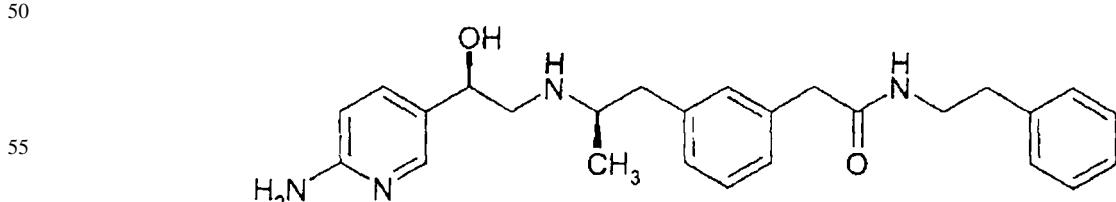
30 Se preparó a partir de 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-*N*-(3-fenil-propil)-acetamida (preparación 4) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

35 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,79 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,24 (3H, m), 7,14 (5H, m), 7,01 (1H, d), 6,49 (1H, d), 4,51 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,20 (2H, t), 2,92-2,81 (2H, m), 2,68-2,55 (5H, m), 1,79 (2H, m), 1,06 (3H, d), ppm.

40 EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 447.

Ejemplo 5

2-(3-*{(2R)*-2-*{(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino}-propil}-fenil)-*N*-fenetil-acetamida



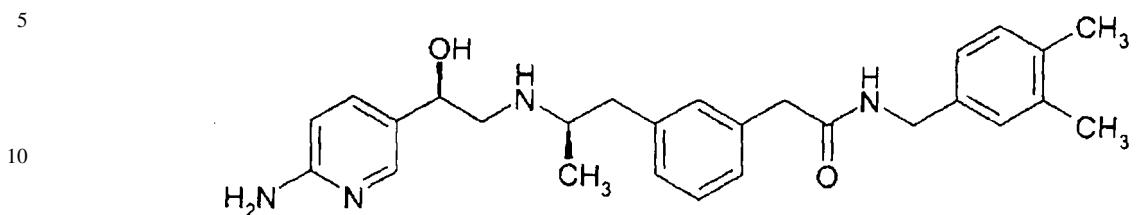
50 Se preparó a partir de 2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-*N*-fenetil-acetamida (preparación 5) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

55 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,79 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,28-7,01 (9H, m), 6,49 (1H, d), 4,53 (1H, m), 3,42-3,37 (4H, m), 2,92-2,87 (2H, m), 2,77-2,73 (2H, m), 2,67-2,59 (3H, m), 1,08 (3H, d) ppm.

60 EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 433.

Ejemplo 6

2-(3-{(2R)-2-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida



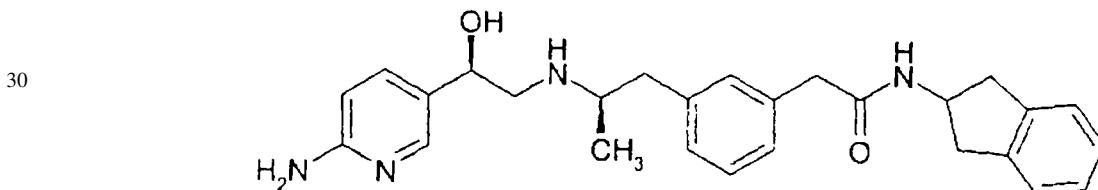
15 Se preparó a partir de *N*-(3,4-dimetil-bencil)-2-[3-{(2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil}-fenil]-acetamida (preparación 6) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,77 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,19-6,96 (7H, m), 6,50 (1H, d), 4,50 (1H, m), 4,27 (2H, s), 3,50 (2H, s), 2,89-2,81 (2H, m), 2,67-2,55 (3H, m), 2,18 (6H, s), 1,06 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 419.

Ejemplo 7

25 *2-(3-{(2R)-2-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-indan-2-il-acetamida*



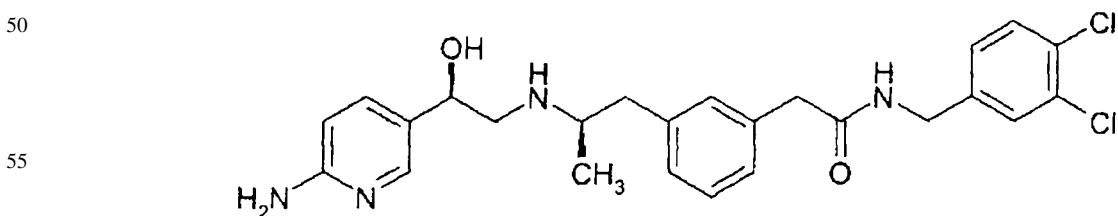
Se preparó a partir de 2-[3-{(2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil}-fenil]-*N*-indan-2-il-acetamida (preparación 7) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

40 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,78 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,20-6,99 (8H, m), 6,51 (1H, s), 4,54 (2H, m), 3,43 (2H, s), 3,23 (2H, m), 2,89-2,79 (4H, m), 2,69-2,56 (3H, m), 1,07 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 444.

Ejemplo 8

2-(3-{(2R)-2-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3,4-dicloro-bencil)-acetamida



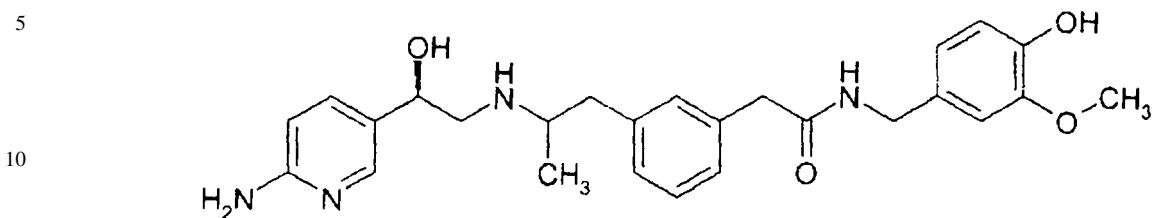
60 Se preparó a partir de *N*-(3,4-dicloro-bencil)-2-[3-{(2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil}-fenil]-acetamida (preparación 8) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

65 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,78 (1H, s), 7,41-7,35 (3H, m), 7,22-7,02 (5H, m), 6,51 (1H, s), 4,50 (1H, m), 4,31 (2H, s), 3,52 (2H, s), 2,92-2,82 (2H, m), 2,70-2,56 (3H, m), 1,06 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 487/489.

Ejemplo 9

2-(3-{(2R)-2-(6-Amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-acetamida



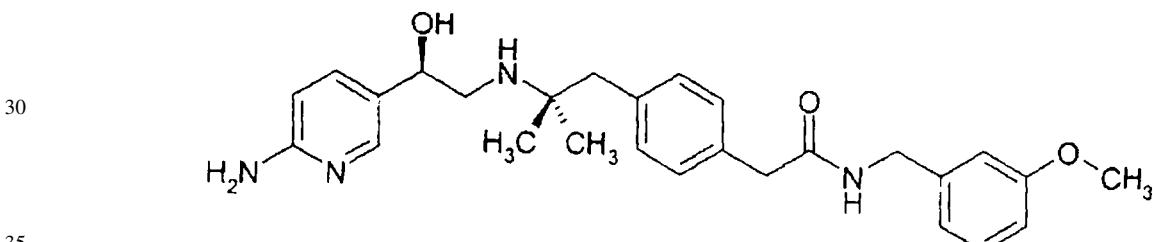
15 Se preparó a partir de 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-acetamida (preparación 9) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,80 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,25-7,00 (4H, m), 6,77 (1H, s a), 6,69 (2H, m), 6,52 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,26 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,51 (2H, d), 2,90-2,58 (5H, m), 1,05 (3H, m) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 465, [M+Na]⁺ 487, [M-H]⁻ 463.

Ejemplo 10

25 2-(4-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida



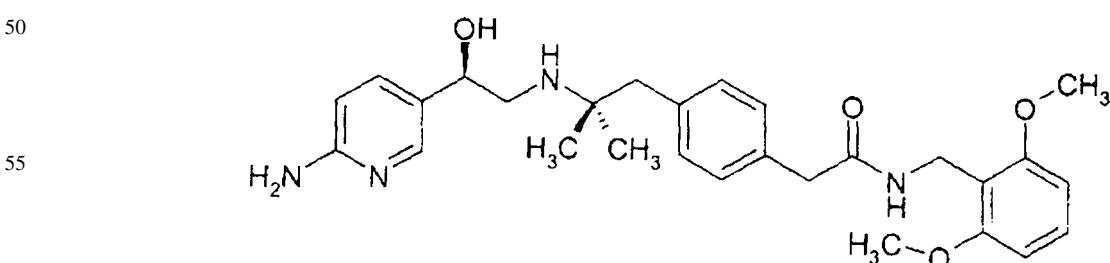
40 Se preparó a partir de 2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-pirrol)-fenil]-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida (preparación 10) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

45 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,20 (3H, m), 7,11 (2H, d), 6,77 (3H, m), 6,55 (1H, d), 4,56 (1H, m), 4,33 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,52 (2H, s), 2,86 (1H, m), 2,70 (3H, m), 1,06 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 463.

Ejemplo 11

50 2-(4-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2,6-dimetoxi-bencil)-acetamida



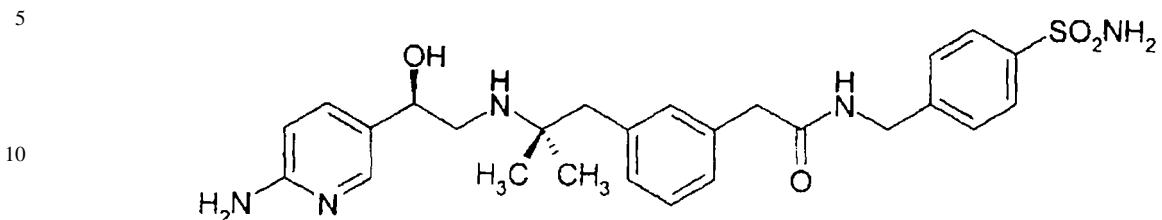
60 Se preparó a partir de N-(2,6-dimetoxi-bencil)-2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acetamida (Preparación 11) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

65 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,86 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,28-7,08 (5H, m), 6,60 (2H, d), 6,54 (1H, d), 4,56 (1H, m), 4,42 (2H, s), 3,76 (6H, s), 3,45 (2H, s), 2,87 (1H, m), 2,70 (3H, m), 1,06 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 493.

Ejemplo 12

2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metoxi-propil}-fenil)-N-(4-sulfamoil-bencil)-acetamida



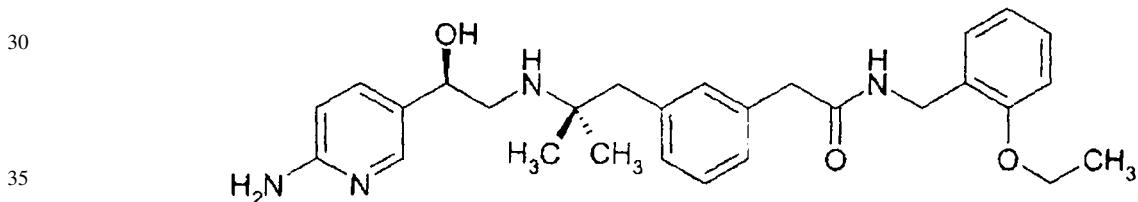
15 Se preparó a partir de 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-(4-sulfamoil-bencil)-acetamida (preparación 12) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,85 (1H, s), 7,79 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,25-7,10 (3H, m), 7,05 (1H, s), 6,58 (1H, d), 4,58 (1H, m), 4,40 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,82 (1H, m), 2,75-2,60 (3H, m), 1,05 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 512.

25 Ejemplo 13

2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(2-etoxy-bencil)-acetamida



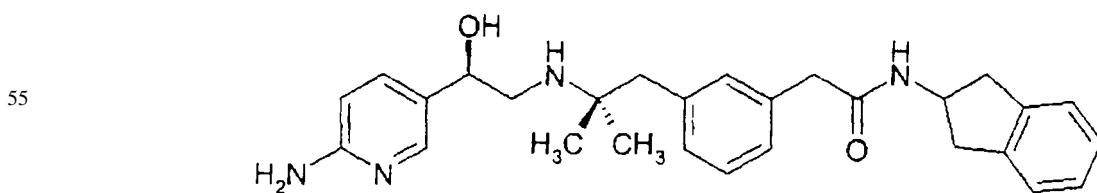
40 Se preparó a partir de 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-(2-etoxy-bencil)-acetamida (preparación 13) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

45 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,21-7,04 (6H, m), 6,87 (1H, d), 6,83 (1H, t), 6,57 (1H, d), 4,57 (1H, m), 4,36 (2H, s), 4,01 (2H, c), 3,52 (2H, s), 2,88-2,83 (1H, m), 2,74-2,64 (3H, m), 1,32 (3H, t), 1,03 (3H, s), 1,02 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 477.

Ejemplo 14

50 *2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-indan-2-il-acetamida*



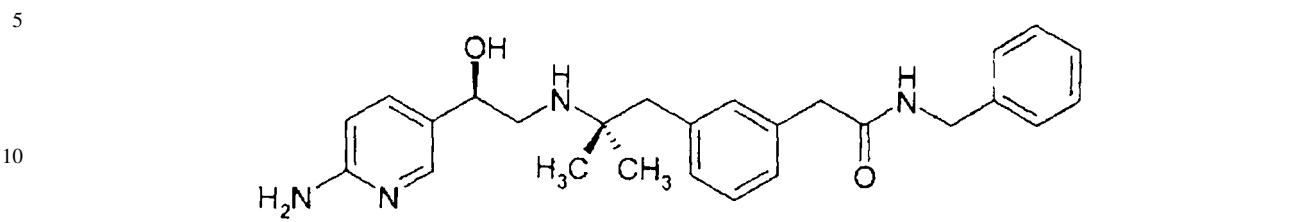
60 Se preparó a partir de 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-indan-2-il-acetamida (preparación 14) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

65 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,90 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,22-7,11 (7H, m), 7,04 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,56 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,24-3,20 (2H, m), 2,86-2,67 (6H, m), 1,07 (3H, s), 1,06 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 459.

Ejemplo 15

2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil)-N-bencil-acetamida



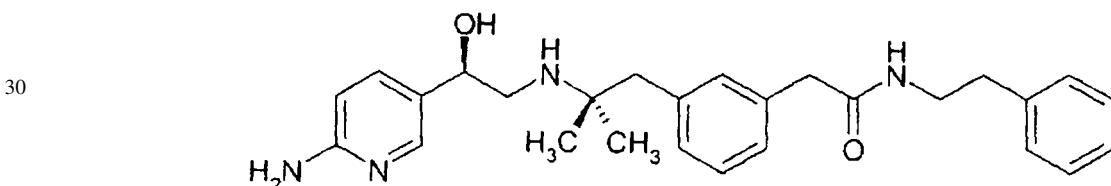
15 Se preparó a partir de *N*-bencil-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acetamida (preparación 15) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,87 (1H, m), 7,48 (1H, d), 7,28-7,13 (8H, m), 7,05 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,59-4,56 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,90-2,85 (1H, m), 2,77-2,67 (3H, m), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 433, [M+Na]⁺ 455, [M-H]⁻ 431.

Ejemplo 16

25 2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil)-N-fenetil-acetamida



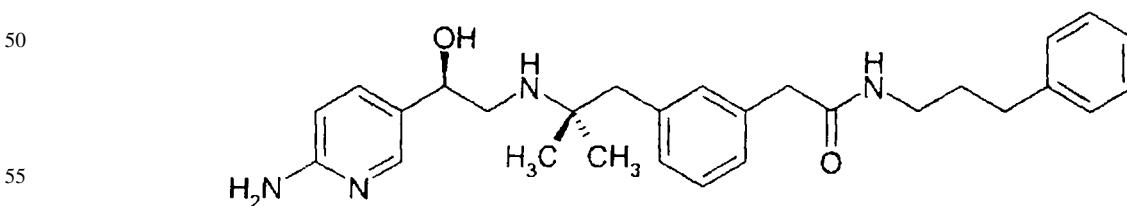
Se preparó a partir de 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-fenetil-acetamida (preparación 16) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

40 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,91-7,89 (1H, m), 7,51-7,49 (1H, m), 7,24-7,05 (9H, m), 6,58 (1H, d), 4,60-4,57 (1H, m), 3,44 (2H, s), 3,42-3,38 (2H, m), 2,90-2,85 (1H, m), 2,77-2,66 (6H, m), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 447, [M+Na]⁺ 469, [M-H]⁻ 445.

Ejemplo 17

2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida



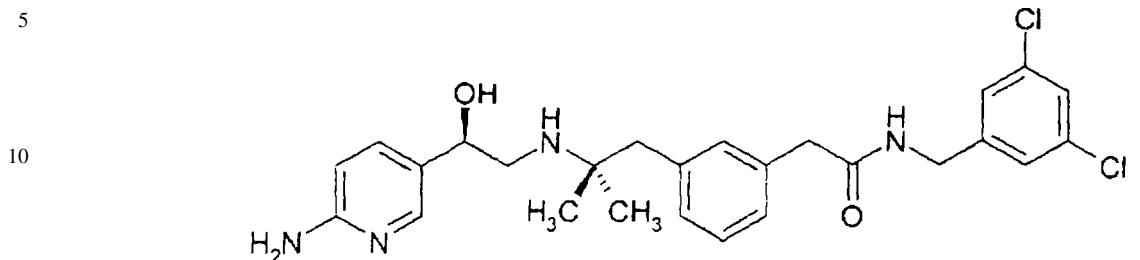
60 Se preparó a partir de 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-(3-fenil-propil)-acetamida (preparación 17) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

65 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,88 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,24-7,11 (8H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 6,56 (1H, d), 4,58-4,55 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,18 (2H, t), 2,88-2,83 (1H, m), 2,75-2,65 (3H, m), 2,59-2,55 (2H, m), 1,81-1,74 (2H, m), 1,06 (3H, s), 1,03 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 461, [M+Na]⁺ 483, [M-H]⁻ 459.

Ejemplo 18

2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,5-dicloro-bencil)-acetamida

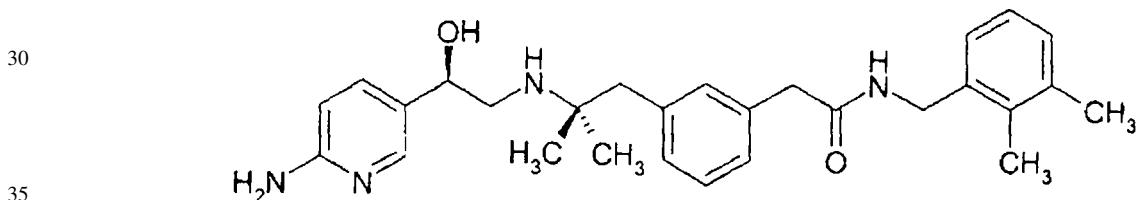


20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,26-7,12 (7H, m), 6,56 (1H, d), 4,59-4,56 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,90-2,85 (2H, m), 2,77-2,66 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 501/503, [M+Na]⁺ 523/525, [M-H]⁻ 499/501.

25 Ejemplo 19

2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida



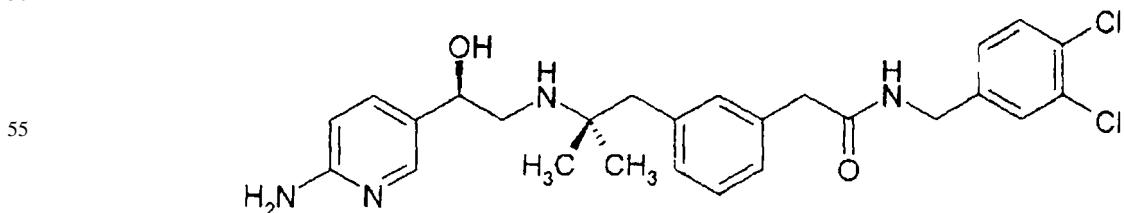
Se preparó a partir de *N*-(3,4-dimethyl-bencil)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil]-fenil]-acetamida (preparación 19) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

40 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,22-7,13 (3H, m), 7,05-6,95 (4H, m), 6,56 (1H, d), 4,58-4,55 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,51 (2H, s), 2,89-2,84 (1H, m), 2,75-2,65 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

45 EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 461, [M+Na]⁺ 483, [M-H]⁻ 459.

Ejemplo 20

50 2-(3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-N-(3,4-dicloro-bencil)-acetamida



60 Se preparó a partir de *N*-(3,4-dicloro-bencil)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil]-fenil]-acetamida (preparación 20) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1, dando el compuesto del título en forma de una espuma incolora.

65 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,88 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,33 (1H, m), 7,24-7,11 (4H, m), 7,07-7,05 (1H, m), 6,56 (1H, d), 4,59-4,57 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,90-2,85 (1H, m), 2,76-2,66 (3H, m), 1,06 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

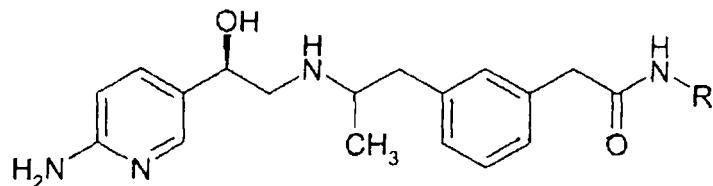
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 501/503, [M+Na]⁺ 523/525, [M-H]⁻ 499/501.

ES 2 291 882 T3

Ejemplos 21-27

(R es como se define en la tabla 1)

5



15

Se prepararon usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 30 y la amina apropiada para dar las amidas, que se sometieron a las condiciones del ejemplo 1 sin purificación. Purificación por HPLC:

20

Columna: Phenomenex Luna C18, 10 μm, id de 150 x 10 mm, temperatura ambiente.

Eluyente A: dietilamina al 0,05% en agua.

Eluyente B: Acetonitrilo.

25

Disolvente de muestra: dimetilsulfóxido al 90% en agua.

Horario del gradiente de la bomba LC (cromatografía líquida) de Gilson, detector de Gilson 119 uv/Recolección 225 (nm)

30

35

Tiempo	%A	%B	Caudal (ml/min)
0,00	80,0	20,0	6,000
0,20	80,0	20,0	6,000
7,00	5,0	95,0	6,000
9,00	5,0	95,0	6,000
9,10	80,0	20,0	6,000
10,50	80,0	20,0	6,000

50

Sensibilidad dual 200/Sensibilidad de pico 60/Ancho de pico 0,3 min.

Volumen de inyección (μ l) del automuestreador Gilson- 550,00 proporcionó los compuestos del título.

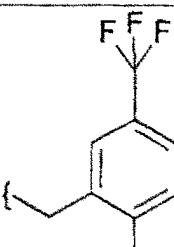
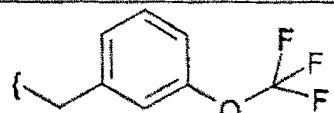
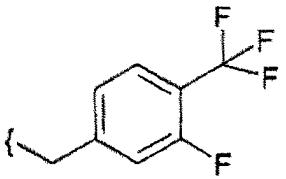
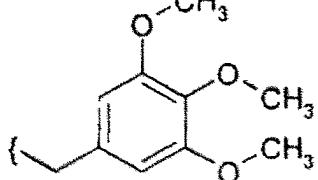
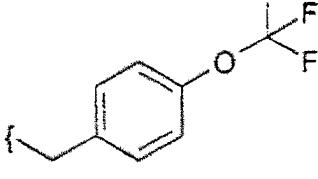
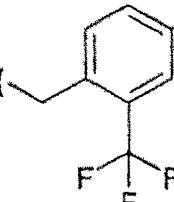
55

60

65

ES 2 291 882 T3

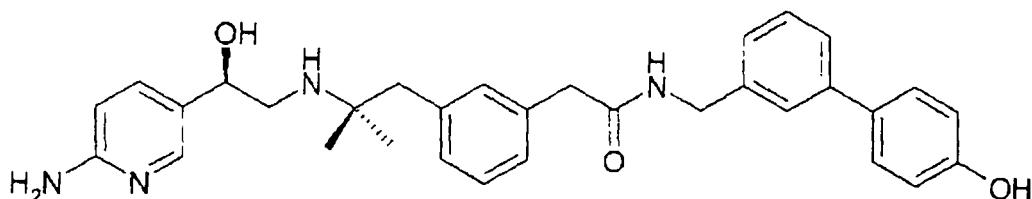
TABLA 1

Ejemplo	R	Tiempo de retención (min)	EMAR (electronebulización)	
			[M+H] ⁺	[M-H] ⁻
21		5,91	505	503
22		5,97	503	501
23		5,9	505	503
24		4,76	509	507
25		5,95	503	501
26		5,84	505	503

27		5,79	505	503
5 10				

15 Ejemplo 28

20 2-*{(2R)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil*-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida



30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 48, dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro.

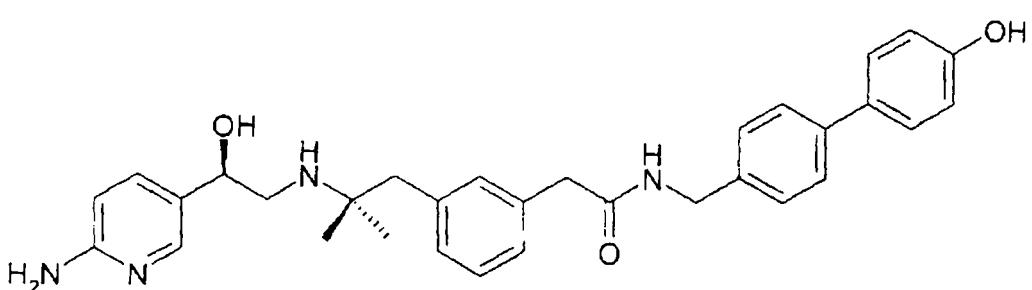
35 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,86 (1H, m), 7,45 (1H, dd), 7,27-7,40 (5H, m), 7,17-7,24 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 6,54 (1H, d), 4,53 (1H, dd), 4,41 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,80 (1H, dd), 2,59-2,70 (3H, m), 1,01 (3H, s), 0,98 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 525, [M+Na]⁺ 547.

40 Ejemplo 29

2-*{(2R)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil*-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida

45



55 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 49, dando el compuesto del título en forma de una espuma rosa.

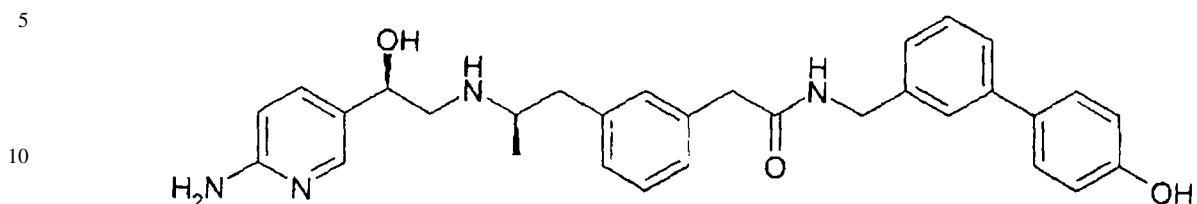
60

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,87 (1H, d), 7,39-7,48 (5H, m), 7,14-7,26 (5H, m), 7,05-7,07 (1H, m), 6,81-6,85 (2H, m), 6,55 (1H, d), 4,54 (1H, dd), 4,37 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,83-2,88 (1H, m), 2,65-2,76 (3H, m), 1,05 (3H, s), 1,02 (3H, s) ppm.

65 EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 525, [M+Na]⁺ 547.

Ejemplo 30

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-N-(4'-hidroxi-bifenil-3-ilmetil)acetamida

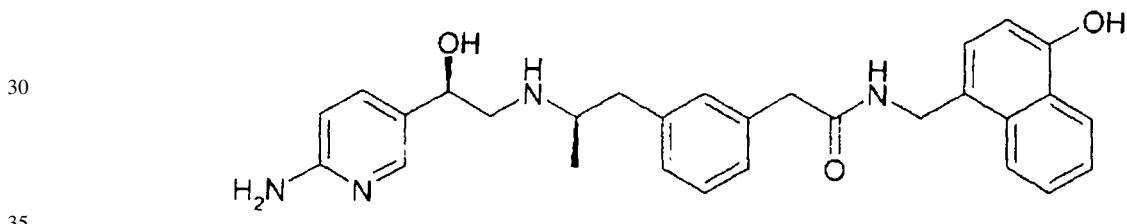


15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,76 (1H, d), 7,27-7,41 (6H, m), 7,09-7,22 (4H, m), 7,00-7,03 (1H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 6,47 (1H, d), 4,48 (1H, dd), 4,40 (2H, s), 3,53 (2H, s), 2,79-2,88 (2H, m), 2,59 (2H, dd), 2,50-2,55 (1H, m), 1,00 (3H, d) ppm.

20 EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 511, [M+Na]⁺ 533.

Ejemplo 31

25 2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-N-(4-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida

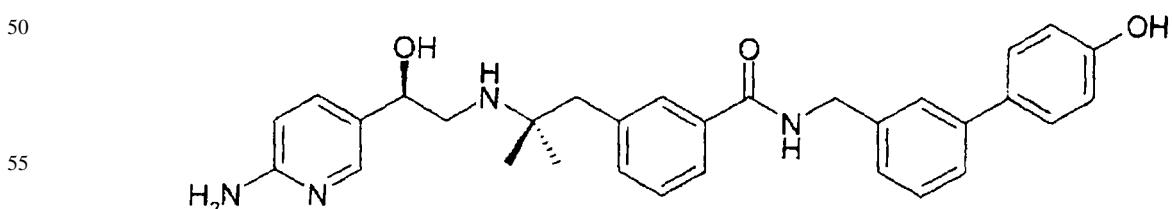


40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,17-8,20 (1H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,36-7,38 (2H, m), 7,7,28 (1H, dd), 7,18 (1H, dd), 7,09-7,13 (2H, m), 6,92-6,94 (2H, m), 6,68 (1H, d), 6,43 (1H, d), 4,65 (2H, d), 4,44 (1H, dd), 3,43 (2H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 0,95 (3H, d) ppm.

45 EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 485, [M+Na]⁺ 507.

Ejemplo 32

3-{2-[{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]2-metilpropil}-N-(4'-hidroxbifenil-3-ilmetil)benzamida



60 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 52, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

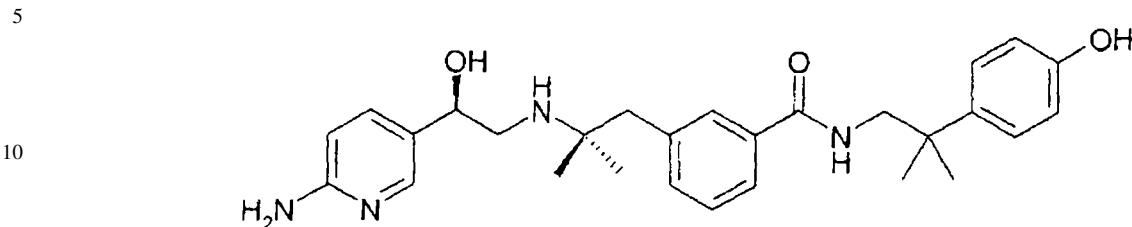
65 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,86 (1H, d), 7,71-7,75 (2H, m), 7,53 (1H, s a), 7,33-7,46 (7H, m), 7,25-7,27 (1H, d), 6,81-8,85 (2H, m), 6,49 (1H, d), 4,57 (1H, dd), 4,56 (2H, dd), 2,87-2,95 (2H, m), 2,69-2,74 (2H, m), 1,11 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

65 EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 511, [M+Na]⁺ 533.

ES 2 291 882 T3

Ejemplo 33

3-{(2R)-2-[2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metil-propil}-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propil]benzamida



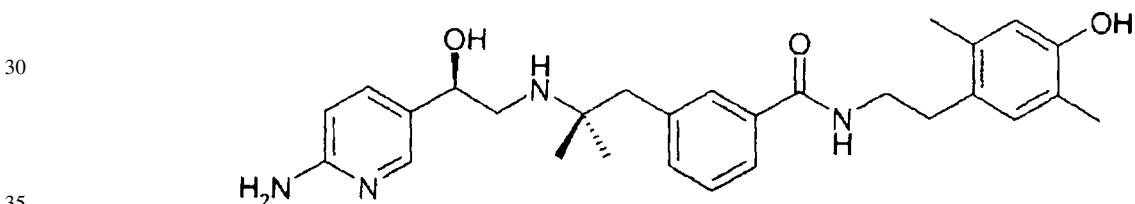
15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 53, dando el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,87 (1H, d), 7,53-7,55 (1H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,32-7,33 (2H, m), 7,24 (2H, dd), 6,72 (2H, dd), 6,56 (1H, d), 4,55 (1H, dd), 3,51 (2H, s), 2,80-2,92 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 1,33 (6H, s), 1,08 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 477.

Ejemplo 34

25 *3-{(2R)-2-[2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida*



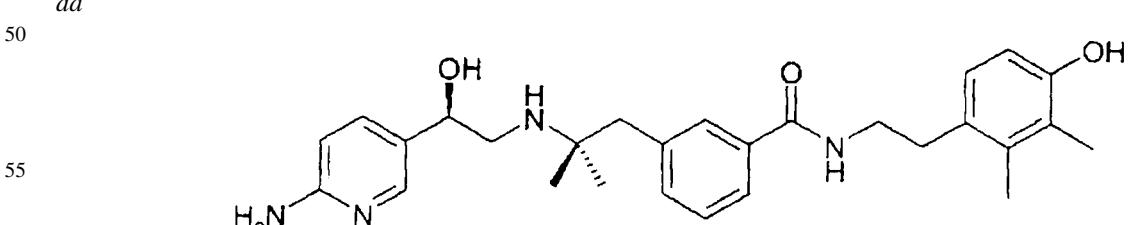
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 54, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

40 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,89 (1H, d), 7,62-7,67 (2H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 6,83 (1H, s), 6,57 (1H, d), 6,53 (1H, s), 4,57 (1H, dd), 3,44-3,48 (2H, m), 2,87-2,97 (2H, m), 2,70-2,80 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 477, [M-H]⁻ 475.

Ejemplo 35

45 *3-{(2R)-2-[2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida*



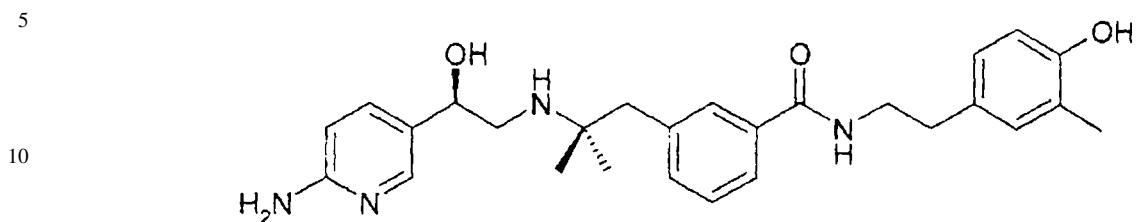
60 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 55, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

65 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,23 (3H, s), 270,275 (2H, m), 283-299 (4H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 4,68-4,51 (1H, m), 6,53-6,59 (2H, m), 6,80 (1H, d), 7,33-7,41 (2H m), 7,51 (1H, dd), 7,62-7,67 (2H, m), 7,90 (1H, d) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 477, [M+Na]⁺ 499.

Ejemplo 36

3-{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-N-[2-(4-hidroxi-2-metilfenil)etil]benzamida



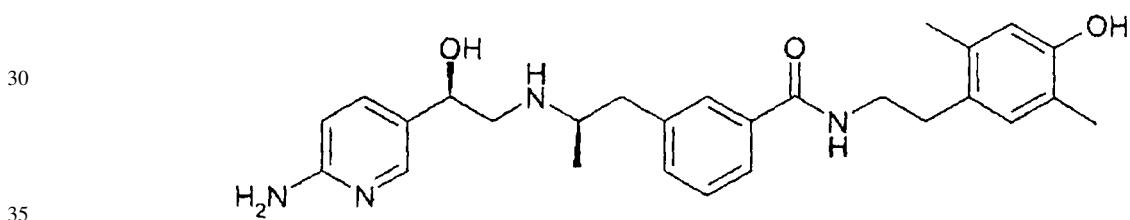
15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 56, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color beige.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,72-2,79 (4H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 3,46-3,64 (2H, m), 4,69 (1H, dd), 6,57 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 7,33-7,39 (2H, m), 7,60 (1H, dd), 7,61 (1H, s a), 7,63 (1H, dt), 7,89 (1H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 463, [M-H]⁻ 461.

Ejemplo 37

25 3-{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}-N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida



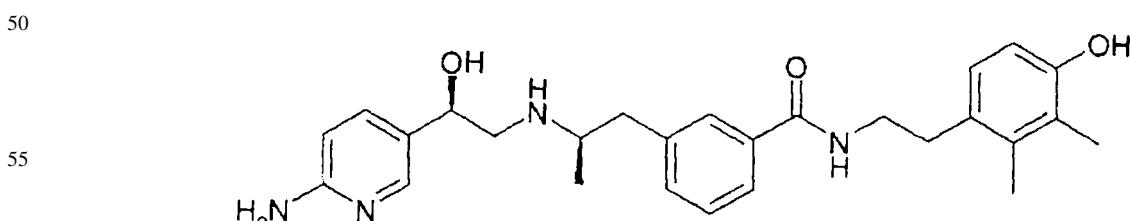
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 57, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

40 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,80 (1H, d), 7,60-7,62 (1H, m), 7,57-7,58 (1H, m), 7,39 (1H, dd), 7,29-7,36 (2H, m), 6,55 (1H, s), 6,50 (1H, d), 4,54 (1H, dd), 3,46-3,50 (2H, m), 2,96 (1H, c), 2,78-2,90 (4H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,07 (3H, d) ppm.

45 EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 463, [M-H]⁻ 461.

Ejemplo 38

3-{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}-N-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida



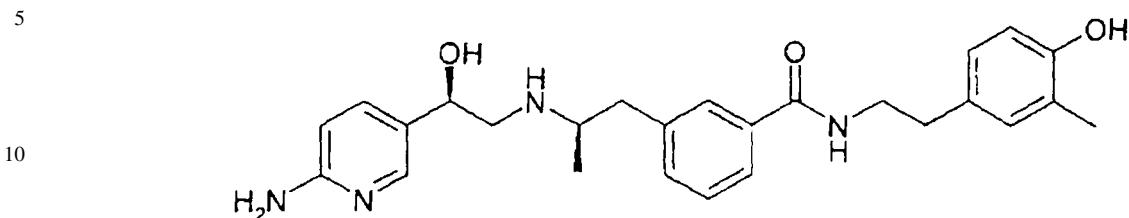
60 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 58, dando el compuesto del título en forma de una espuma rosa pálida.

65 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,08 (3H, d), 2,13 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,61 (1H, dd), 2,70 (1H, dd), 2,79-2,81 (4H, m), 2,98 (1H, c), 3,46-3,49 (2H, s), 4,55 (1H, dd), 6,50 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,81 (1H, d), 7,29-7,86 (2H, m), 7,89 (1H, dd), 7,58 (1H, s a), 7,60 (1H, dt), 7,80 (1H, d) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 463, [M+Na]⁺ 485.

Ejemplo 39

3-*{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-Aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}-N-[2-(4-hidroxi-2-metilfenil)etil]benzamida*



15 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amida de la preparación 59, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color beige.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,08 (3H, d), 2,15 (6H, s), 2,62 (1H, dd), 2,70-2,92 (5H, m), 2,98 (1H, c), 3,51 (2H, t), 4,55 (1H, dd), 6,50 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,28-7,36 (2H, m), 7,39 (1H, dd), 7,56 (1H, s a), 7,59 (1H, dt), 7,80 (1H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 449, [M-H]⁻ 447.

25 *Los Ejemplos 40 a 169 se prepararon usando el siguiente procedimiento:*

30 Se añadió ácido (150 μl de una solución 2,0 M) en dimetilacetamida anhidra/trietilamina al 3,75% a cada pocillo de una placa de polipropileno de 96 pocillos (volumen de 2 ml por pocillo). A cada pocillo se le añadieron 225 μl de soluciones 0,2 M de las aminas en dimetilacetamida anhidra/trietilamina al 3,75%, seguido de la adición manual a cada pocillo de 225 μl de una solución 0,25 M preparada recientemente de hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio en dimetilacetamida. Las placas se cerraron herméticamente con una lámina de Teflón fijada entre dos bloques de aluminio, se agitaron y se calentaron a 60°C durante 3 días y después la placa se abrió y se evaporó a sequedad.

35 A cada pocillo se le añadió metanol (200 μl) y la placa se cerró herméticamente de nuevo y se agitó durante 30 min hasta que se disolvieron todos los residuos. Las placas se abrieron de nuevo y a cada pocillo se le añadió manualmente clorhidrato de hidroxilamina (200 μl de una solución 1,0 M) en etanol anhidro. La placa se cerró herméticamente con una lámina de Teflón y una junta de goma y se fijó fuertemente entre dos bloques de aluminio, se agitó y se calentó a 80°C durante 16 h y después se evaporó a sequedad.

40 A cada pocillo se le añadió dimetilsulfóxido (300 μl) y la placa se cerró herméticamente y se agitó durante 30 min hasta que se disolvieron todos los residuos. La placa se abrió, se le añadió manualmente agua (150 μl) y la placa se cerró herméticamente y se agitó durante 1 min.

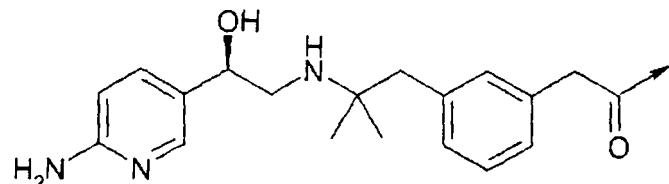
45 Se realizó una cromatografía preparativa de fase inversa sobre una columna HPLC de 10 μm Phenomenex Luna C18, (d.i. de 150 x 10 mm) a temperatura ambiente. El caudal de la columna fue de 8 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de acetonitrilo/agua tamponada con dietilamina al 0,05% (v/v). Las condiciones cromatográficas iniciales se establecieron a acetonitrilo al 0%. La separación de la muestra se consiguió aumentando la concentración de acetonitrilo al 70% durante 11,60 min con un tiempo de 0,5 minutos más antes de re-condicionar la columna a acetonitrilo al 0% durante 2,5 min más. Las fracciones se recogieron mediante un disparador UV basado en longitudes de onda de 225 nm y 254 nm, la sensibilidad dual se estableció en 200, sensibilidad de pico 30 y ancho de pico 0,3 min.

Análisis QC

55 Todos los compuestos purificados se analizaron por análisis EM-CL antes de registrarse. Se usaron dos procedimientos de detección, UV (DIAD) y ELSD.

60 Se realizó una cromatografía analítica de fase inversa sobre una columna HPLC Phenomenex Luna C18, 5 μm (id de 30 x 4,6 mm) a temperatura ambiente usando una Waters 1525 binary LC Pump. El caudal de la columna fue de 2,5 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de acetonitrilo/agua tamponada con acetato amónico al 0,05% (v/v). Las condiciones cromatográficas iniciales se establecieron a acetonitrilo al 5%. La tabla de tiempos del gradiente se consiguió aumentando la concentración de acetonitrilo al 95% durante 3 min con un tiempo de 0,5 min más antes de re-condicionar la columna a acetonitrilo al 5% durante 1,0 minuto más. Se usó un detector de longitud de onda Waters 2488 dual detectando longitudes de onda de 225 nm y 254 nm.

ES 2 291 882 T3



15

Ej.	Nombre	Masa	Detector	Tr	
40	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)acetamida	464,24	ELSD	1,35	
41	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(3-hidroxi-fenil)-acetamida	434,23	ELSD	1,3	
42	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)acetamida	468,19	ELSD	1,46	
43	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)acetamida	478,26	ELSD	1,25	

50

55

60

65

ES 2 291 882 T3

44	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]acetamida	526,22	ELSD	1,25	
45	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)acetamida	448,25	DAD: 225	1,52	
46	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)acetamida	482,21	ELSD	1,55	
47	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)acetamida	510,26	ELSD	1,89	
48	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-metil-acetamida	492,27	ELSD	1,25	
49	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-etil-N-(3-hidroxi-fenil)acetamida	462,26	DAD: 255	1,45	
50	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[2-(3-etoxy-4-hidroxifenil)etil]acetamida	506,29	ELSD	1,4	

ES 2 291 882 T3

5	51	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[{[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]metil}acetamida	538,29	ELSD	1,49	
10	52	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)acetamida	516,17	DAD: 255	1,9	
15	53	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[{(3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil}acetamida	542,27	ELSD	1,59	
20	54	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[{(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil}acetamida	538,29	ELSD	1,7	
25	55	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[{(2-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-etalacetamida	510,24	DAD: 255	1,67	
30	56	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[{(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil}acetamida	524,28	ELSD	1,73	

ES 2 291 882 T3

57	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil]-N-metilacetamida	530,25	ELSD	1,77	
58	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-etilacetamida	510,24	ELSD	1,65	
59	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)acetamida	482,21	ELSD	1,52	
60	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida	476,28	ELSD	1,49	
61	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-[2-(2-hidroxifenil)etil]acetamida	462,26	ELSD	1,46	
62	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-N-bencil-N-(4-hidroxifenil)acetamida	524,3	ELSD	1,75	

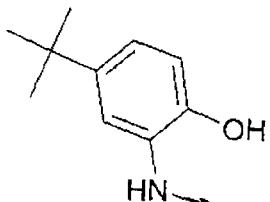
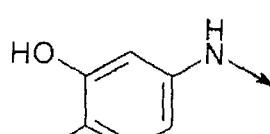
ES 2 291 882 T3

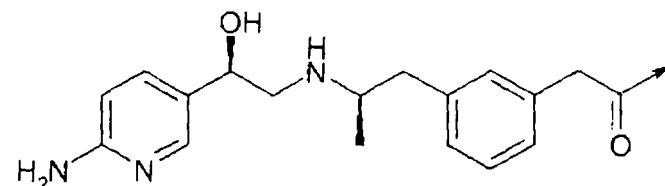
5	63	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[2-(4-hidroxifenil-etyl]acetamida	462,3	ELSD	1,26	
10	64	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(4-hidroxibencil)acetamida	448,3	ELSD	1,33	
15	65	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(2-hidroxibencil)acetamida	448,3	ELSD	1,38	
20	66	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(3-hidroxibencil)acetamida	448,3	ELSD	1,33	
25	67	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[2-(3-hidroxifenil)-etyl]acetamida	462,3	ELSD	1,41	
30	68	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etyl]acetamida	492,3	ELSD	1,29	
35	69	4-({[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)fenil]acetil}amino)-3-hidroxibenzoato de metilo	492,2	ELSD	1,57	
40						
45						
50						
55						

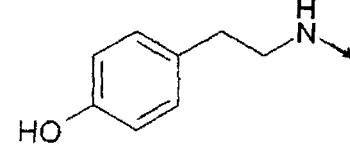
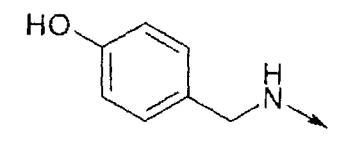
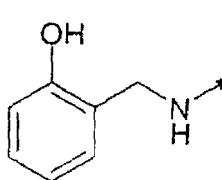
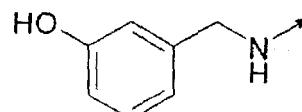
60

65

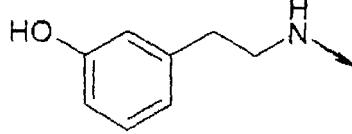
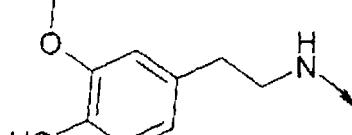
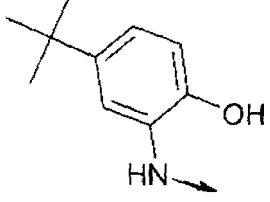
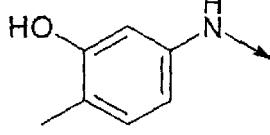
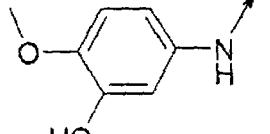
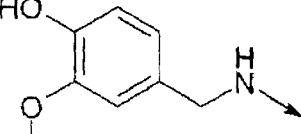
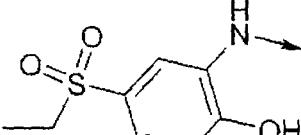
ES 2 291 882 T3

70	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(5-terc-butil-2-hidroxi-fenil)acetamida	490,3	ELSD	1,85	
71	2-[3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)-2-metil-propil)fenil]-N-(3-hidroxi-4-metil-fenil)acetamida	448,3	ELSD	1,54	



Ej.	Nombre	Masa	Detector	Tr	
72	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]acetamida	448,25	ELSD	1,3	
73	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-(4-hidroxibencil)acetamida	434,23	ELSD	1,16	
74	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-(2-hidroxibencil)acetamida	434,23	DAD: 225	1,35	
75	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-(3-hidroxibencil)acetamida	434,23	ELSD	1,23	

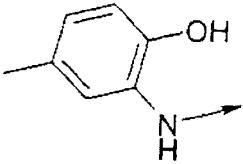
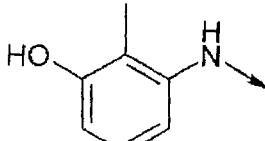
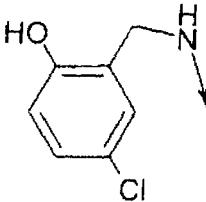
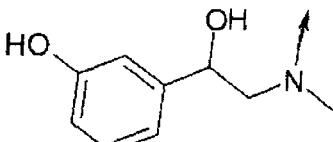
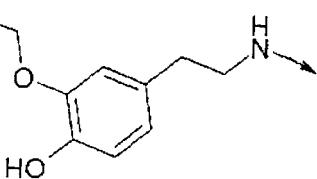
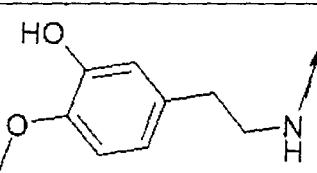
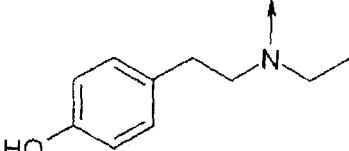
ES 2 291 882 T3

5	76	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]acetamida	448,25	ELSD	1,34	
10	77	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]acetamida	478,26	ELSD	1,24	
15	78	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(5-terc-butil-2-hidroxfenil)acetamida	476,28	ELSD	1,82	
20	79	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(3-hidroxi-4-metilfenil)acetamida	434,23	DAD: 225	1,52	
25	80	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida	450,23	ELSD	1,25	
30	81	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(4-hidroxi-3-metoxibençil)acetamida	464,24	ELSD	1,3	
35	82	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]acetamida	512,21	ELSD	1,22	
40						
45						
50						
55						

60

65

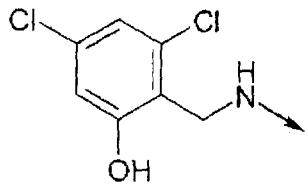
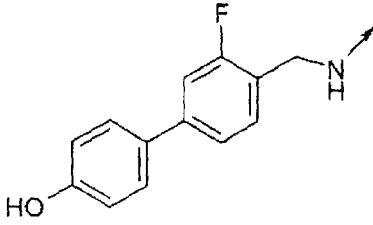
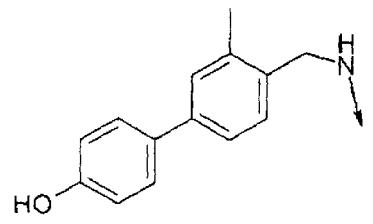
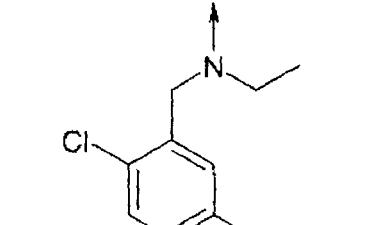
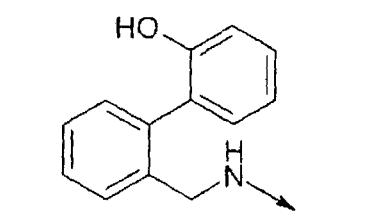
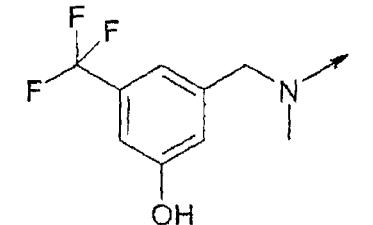
ES 2 291 882 T3

5	83	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)acetamida	434,23	ELSD	1,47	
10	84	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)acetamida	434,23	DAD: 225	1,24	
15	85	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(5-cloro-2-hidroxibencil)-acetamida	468,19	ELSD	1,5	
20	86	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-metil-acetamida	478,26	ELSD	1,26	
25	87	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[2-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)etil]acetamida	492,27	DAD: 225	1,35	
30	88	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)etil]acetamida	478,26	ELSD	1,29	
35	89	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-etil-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]acetamida	476,28	ELSD	1,52	
40						
45						
50						
55						

ES 2 291 882 T3

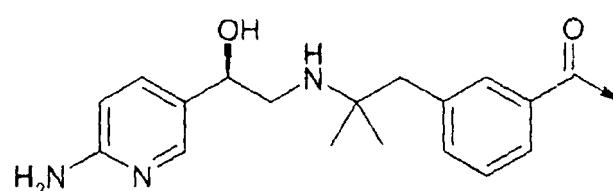
90	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-(2-cloro-4-hidroxifenil)-N-etilacetamida	496,22	ELSD	1,56	
91	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida	474,26	ELSD	1,36	
92	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-(4-hidroxifenil)acetamida	420,22	ELSD	1,19	
93	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]acetamida	476,28	DAD: 255	1,42	
94	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida	510,26	ELSD	1,51	
95	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil)fenil]-N-[[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]metil]acetamida	524,28	ELSD	1,53	

ES 2 291 882 T3

96	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(2,4-dicloro-6-hidroxi-bencil)acetamida	502,15	ELSD	1,74	
97	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[(3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida	528,25	ELSD	1,64	
98	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida	524,28	ELSD	1,59	
99	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(2-cloro-5-hidroxibencil)-N-etylacetamida	496,22	ELSD	1,7	
100	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]acetamida	510,26	ELSD	1,61	
101	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil]-N-metilacetamida	516,23	ELSD	1,69	

ES 2 291 882 T3

5	102	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil]fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxibencil)-N-ethylacetamida	496,22	ELSD	1,6	
10	103	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil]fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxibencil)acetamida	468,2	ELSD	1,4	
15	104	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil]fenil]-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida	462,3	ELSD	1,35	
20	105	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)propil]fenil]-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)acetamida	502,2	ELSD	1,76	
25						
30						
35						
40						



Ej.	Nombre	Masa	Detector	Tr		
60	106	3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino)-2-metilpropil-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida	448,25	ELSD	1,26	
65						

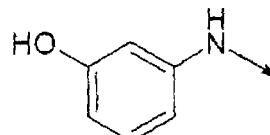
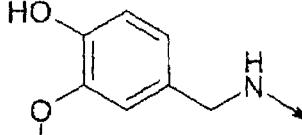
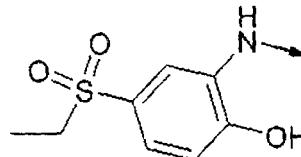
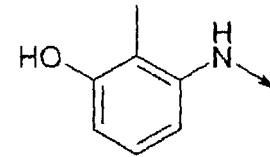
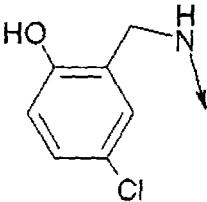
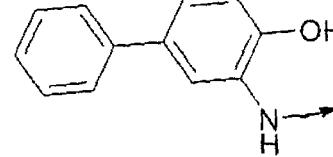
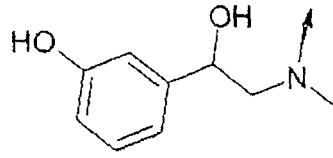
ES 2 291 882 T3

5	107	3-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxibencil)benzamida	434,23	ELSD	1,34	
10	108	3-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(2-hidroxibencil)benzamida	434,23	ELSD	1,43	
15	109	3-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]benzamida	448,25	ELSD	1,32	
20	110	3-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]benzamida	478,26	ELSD	1,4	
25	111	3-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxi-4-metilfenil)benzamida	434,23	ELSD	1,44	
30	112	3-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(4-hidroxi-(3,5-dimetoxifenil)etil]benzamida	508,27	ELSD	1,34	
35	113	3-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)benzamida	450,23	ELSD	1,27	

60

65

ES 2 291 882 T3

5	114	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida	420,22	ELSD	1,4	
10	115	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)benzamida	464,24	ELSD	1,25	
15	116	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]benzamida	512,21	ELSD	1,24	
20	117	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)benzamida	434,23	ELSD	1,26	
25	118	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(5-cloro-2-hidroxibencil)benzamida	468,19	ELSD	1,69	
30	119	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)benzamida	496,25	ELSD	1,84	
35	120	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-metilbenzamida	478,26	ELSD	1,29	
40						
45						
50						
55						
60						

ES 2 291 882 T3

5	121	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(2-hidroxibencil)-N-metilbenzamida	448,25	ELSD	1,43	
10	122	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)benzamida	502,15	DAD: 225	1,82	
15	123	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(2-hidroxifenil)etil]benzamida	448,25	ELSD	1,41	
20	124	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)etil]benzamida	492,27	ELSD	1,34	
25	125	3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil]benzamida	478,26	ELSD	1,09	
30	126	2-[3-(2-{{(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol	474,26	ELSD	1,28	

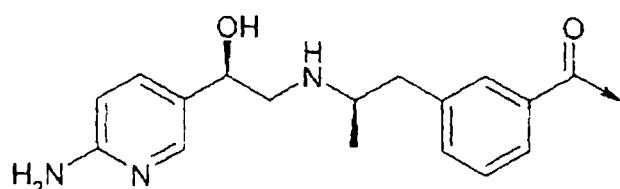
60

65

ES 2 291 882 T3

127	3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)-N-[4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]-benzamida	524,28	ELSD	1,48	
128	3-(2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)-2-metil-propil)-N-[3'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)-metil]benzamida	510,26	ELSD	1,25	

20



30

Ej.	Nombre	Masa	Detector	Tr	
129	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)benzamida	454,2	ELSD	1,63	
130	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-metilbenzamida	464,2	ELSD	1,25	
131	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-(2-hidroxibencil)-N-metilbenzamida	434,2	ELSD	1,4	
132	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-[2-(3-etoxy-4-hidroxifenil)etil]benzamida	478,3	ELSD	1,36	

ES 2 291 882 T3

5	133	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil]benzamida	464,2	ELSD	1,39	
10	134	2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol	460,3	ELSD	1,39	
15	135	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-etil-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida	462,3	ELSD	1,45	
20	136	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-(2-cloro-4-hidroxi-bencil)-N-etilbenzamida	482,2	ELSD	1,49	
25	137	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida	460,3	ELSD	1,48	
30	138	2-{4-[3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil]benzoil}piperazin-1-il}fenol	475,3	ELSD	1,46	
35						
40						
45						
50						
55						

55

60

65

ES 2 291 882 T3

5	139	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxifenil)benzamida	406,2	ELSD	1,24	
10	140	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]benzamida	462,3	ELSD	1,44	
15	141	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il]metil]benzamida	496,3	ELSD	1,54	
20	142	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]metil]benzamida	510,3	ELSD	1,54	
25	143	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)benzamida	488,1	ELSD	1,79	
30	144	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(3-fluoro-4-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]benzamida	514,2	ELSD	1,69	
35						
40						
45						
50						
55						
60						

ES 2 291 882 T3

5	145	3-((2 <i>R</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)- <i>N</i> -(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]benzamida	510,3	ELSD	1,61	
10	146	3-((2 <i>R</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)- <i>N</i> -(2-cloro-5-hidroxi-bencil)- <i>N</i> -etilbenzamida	482,2	ELSD	1,63	
15	147	3-((2 <i>R</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)- <i>N</i> -(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]benzamida	496,3	ELSD	1,64	
20	148	3-((2 <i>R</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)- <i>N</i> -(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]benzamida	496,3	ELSD	1,59	
25	149	3-((2 <i>R</i>)-2-[(2 <i>R</i>)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)- <i>N</i> -[3-hidroxi-5-(trifluorometil)bencil]- <i>N</i> -metilbenzamida	502,2	ELSD	1,65	
30						
35						
40						
45						
50						

55

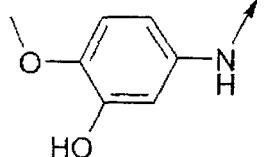
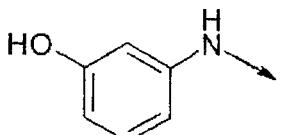
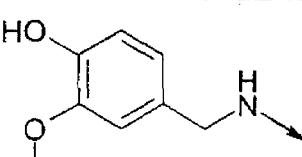
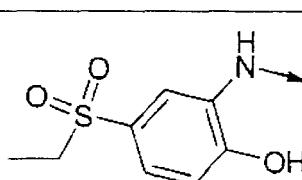
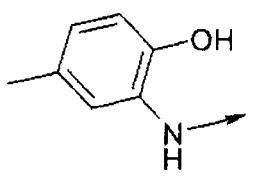
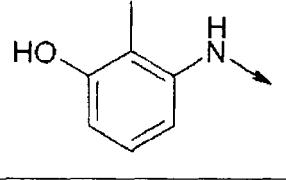
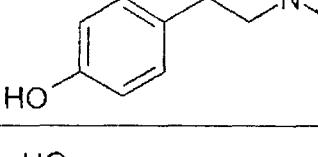
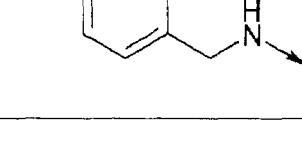
60

65

ES 2 291 882 T3

5	150	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-ethylbenzamida	482,2	ELSD	1,55	
10	151	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)benzamida	454,2	ELSD	1,44	
15	152	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)metil]benzamida	496,3	ELSD	1,63	
20	153	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzamida	448,3	ELSD	1,35	
25	154	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)benzamida	488,1	ELSD	1,88	
30	155	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(2-hidroxifeniil)etil]benzamida	434,2	ELSD	1,37	
35						
40						
45						
50						
55						
60						

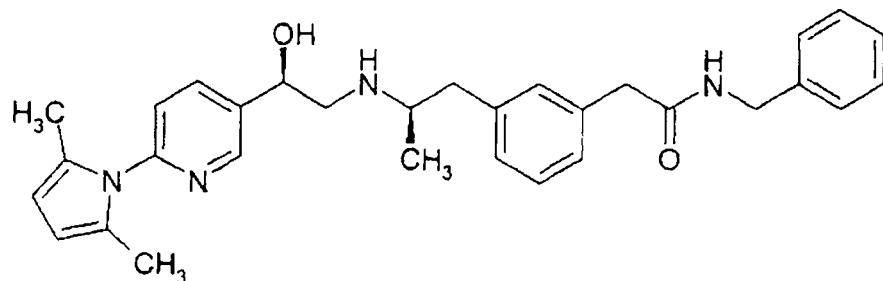
ES 2 291 882 T3

5	156	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)benzamida	436,21	ELSD	1,23	
10	157	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida	406,2	ELSD	1,31	
15	158	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)benzamida	450,23	ELSD	1,31	
20	159	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]benzamida	498,19	ELSD	1,17	
25	160	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)benzamida	420,22	ELSD	1,57	
30	161	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)benzamida	420,22	ELSD	1,2	
35	162	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida	434,23	ELSD	1,25	
40	163	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxibencil)benzamida	420,22	ELSD	1,18	
45						
50						
55						
60						

5	165	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-(2-hidroxibencil)benzamida	420,22	ELSD	1,49	
10	168	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-(3-hidroxibencil)benzamida	420,22	ELSD	1,23	
15	169	3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino)propil)-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]benzamida	434,23	ELSD	1,34	

25 Preparación 1

N-bencil-2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil]-acetamida



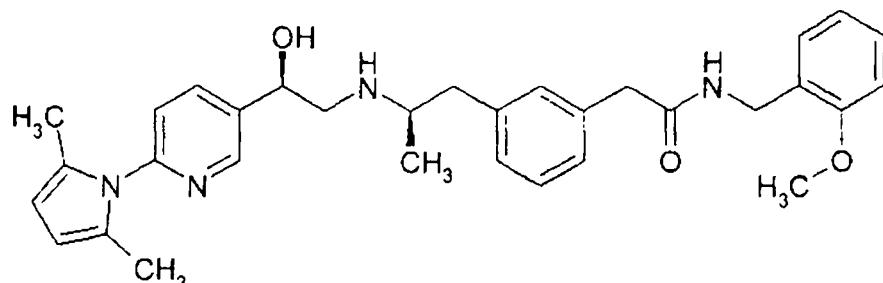
40 Una solución del ácido de la preparación 21 (200 mg, 0,41 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (114 mg, 0,48 mmol), trietilamina (1,0 ml, 7,17 mmol) y bencilamina (52 mg, 0,48 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en 45 columna eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco (100:0:0 cambiando a 94:6:0,5 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (148 mg).

50 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,52 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,30-7,09 (10H, m), 5,82 (2H, s), 4,86 (1H, m), 4,34 (2H, s), 3,53 (2H, s), 3,01 (1H, m), 2,88 (2H, m), 2,80 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,03 (6H, s), 1,08 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 497.

Preparación 2

55 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino]-propil)-fenil]-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida



ES 2 291 882 T3

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,51 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,29-6,83 (9H, m), 5,81 (2H, s), 4,81 (1H, m), 4,34 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,52 (2H, s), 2,95 (1H, s), 2,85 (2H, m), 2,74 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,03 (6H, s), 1,06 (3H, d) ppm.

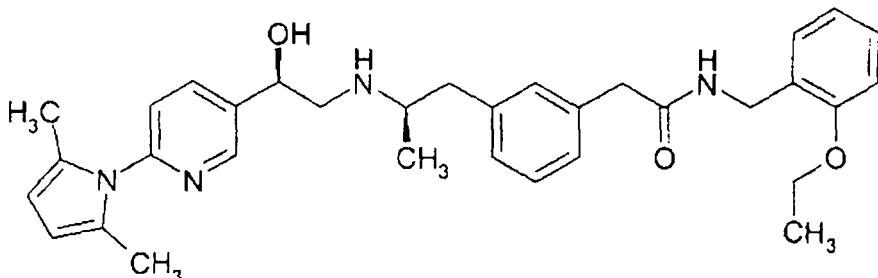
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 527

10

Preparación 3

2-[3-((2*R*)-2-{(2*R*)-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-*N*-(2-etoxi-bencil)-acetamida

15



30

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

35

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,50 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,29-6,80 (9H, m), 5,82 (2H, s), 4,83 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,99 (2H, c), 3,52 (2H, s), 2,96 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,03 (6H, s), 1,33 (3H, t), 1,06 (3H, d) ppm.

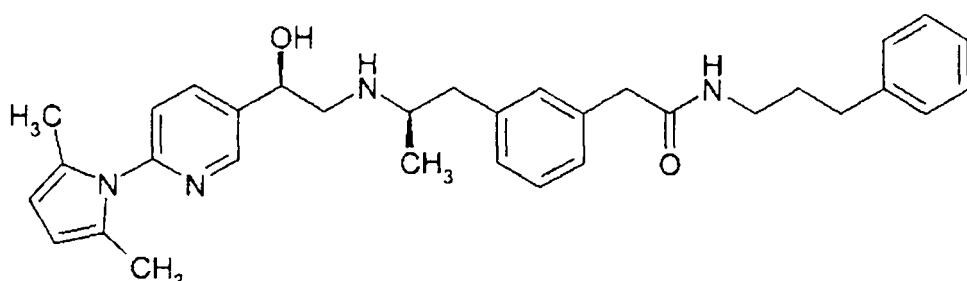
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 541.

40

Preparación 4

2-[3-((2*R*)-2-{(2*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-*N*-(3-fenil-propil)-acetamida

45



55

60

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

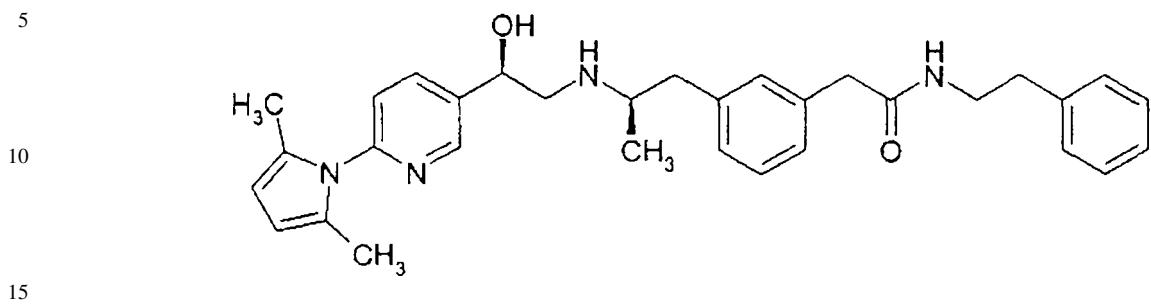
65

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,52 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,28-7,08 (10H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,19 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,86-2,77 (3H, m), 2,60-2,54 (3H, m), 2,03 (6H, s), 1,77 (2H, m), 1,05 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 525.

Preparación 5

2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-N-fenetil-acetamida



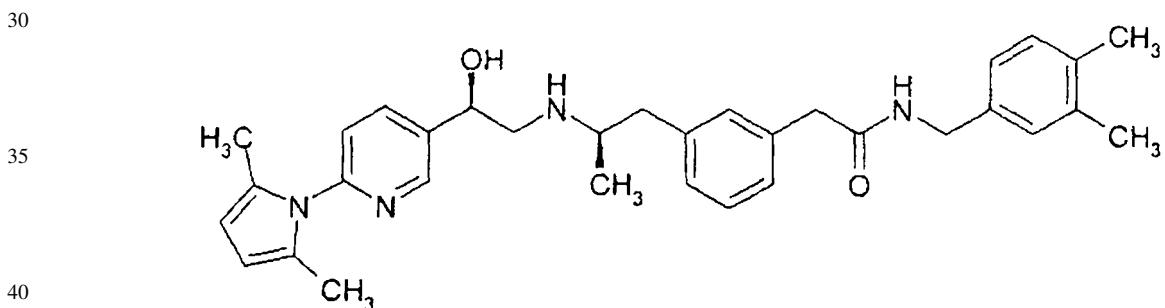
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,51 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,29-7,08 (10H, m), 5,81 (2H, s), 4,83 (1H, m), 3,44 (2H, s), 2,99 (1H, m), 2,85 (3H, m), 2,77 (4H, m), 2,60 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,08 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 511

Preparación 6

N-(3,4-dimetil-bencil)-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fe-
nil]-acetamida



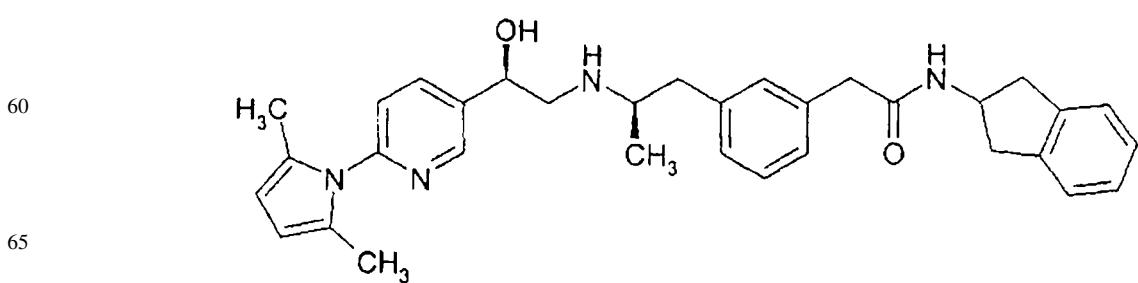
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

45 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,55 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,32-6,90 (8H, m), 5,81 (2H, s), 4,90 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,18 (1H, m), 3,00 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,02 (6H, s), 1,06 (3H, d) ppm.

50 EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 525.

Preparación 7

2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-N-indan-2-il-aceta-
mida



ES 2 291 882 T3

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

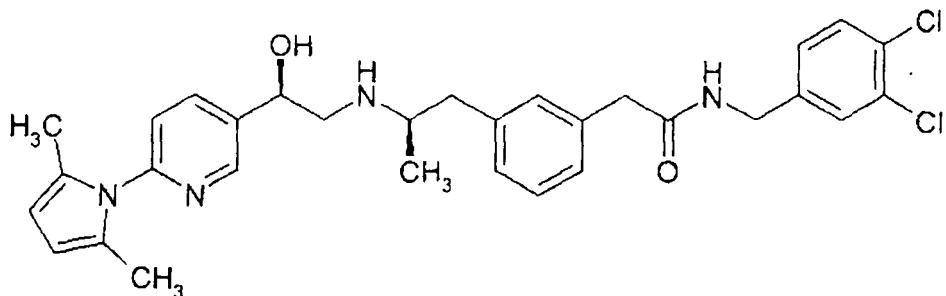
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,57 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,33-7,10 (9H, m), 5,82 (2H, s), 4,94 (1H, m), 4,55 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,31-2,66 (9H, m), 2,04 (6H, s), 1,17 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 523.

10 Preparación 8

N-(3,4-dicloro-bencil)-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-acetamida

15



30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando 3,4-diclorobencilamina como la amina, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,56 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,59-7,13 (8H, m), 5,82 (2H, s), 4,92 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,20 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,15 (3H, d) ppm.

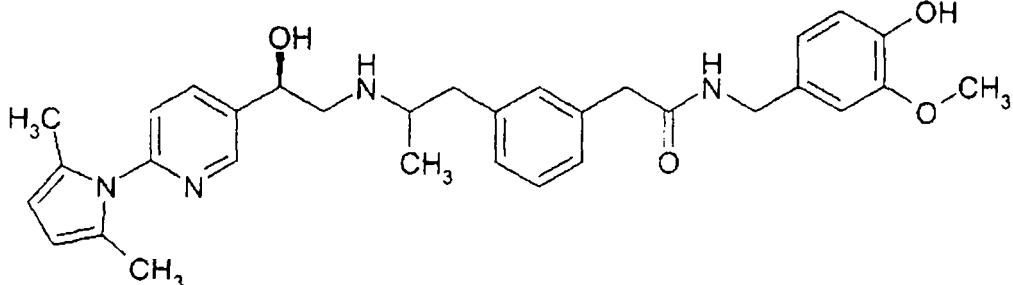
35

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 541/543.

40 Preparación 9

2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-acetamida

45



60 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 30 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,47 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 7,17-7,08 (3H, m), 6,86-6,61 (4H, m), 6,01-6,94 (3H,), 4,72-4,57 (1H, m), 4,34-4,25 (2H, m), 3,80 (3H, m), 3,58-3,56 (2H, m), 3,10-2,57 (5H, m), 2,09 (6H, s), 1,13 (3H, t) ppm.

65

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 543, [M+Na]⁺ 565, [M-H]⁻ 541.

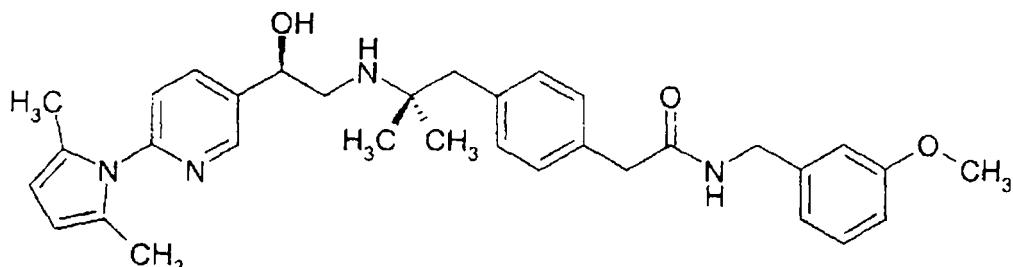
Preparación 10

2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida

5

10

15



Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla pálida.

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,58 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,20 (4H, m), 7,18 (2H, m), 6,78 (2H, m), 6,72 (1H, s), 5,98 (1H, s a), 5,85 (2H, s), 4,62 (1H, dd), 4,38 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,00 (1H, dd), 2,65 (3H, m), 2,08 (6H, s), 1,11 (3H, s), 1,10 (3H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 541.

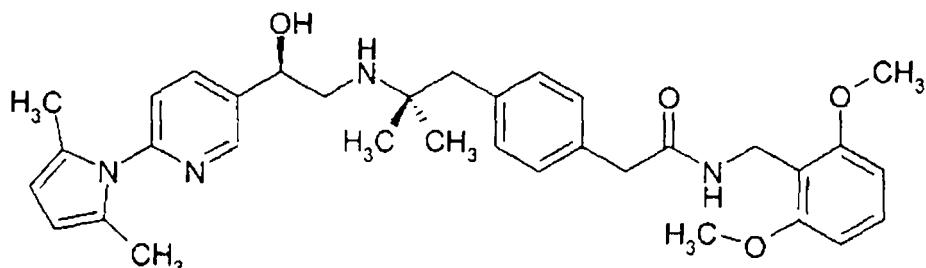
25

Preparación 11

N-(2,6-Dimetoxi-bencil)-2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acetamida

35

40



Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 36 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

45

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,58 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,20-7,10 (6H, m), 6,50 (2H, d), 6,00 (1H, s), 5,90 (2H, s), 4,70 (1H, dd), 4,50 (2H, d), 3,73 (6H, s), 3,50 (2H, s), 3,05 (1H, dd), 2,72 (3H, m), 2,10 (6H, s), 1,11 (3H, s), 1,10 (3H, s) ppm.

50

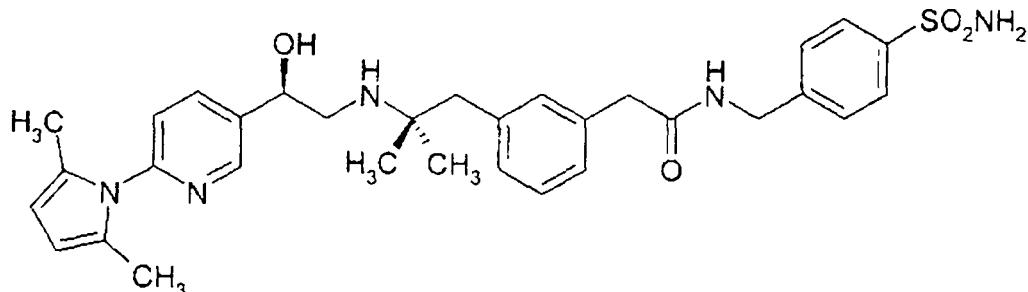
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 571.

Preparación 12

2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-(4-sulfamoil-bencil)-acetamida

60

65



ES 2 291 882 T3

Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

⁵ ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,31 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,13 (1H, d), 5,82 (2H, s), 4,81 (1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 4,42 (2H, s), 3,56 (2H, s), 2,91-2,88 (2H, m), 2,78-2,66 (2H, m), 2,04 (6H, s), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

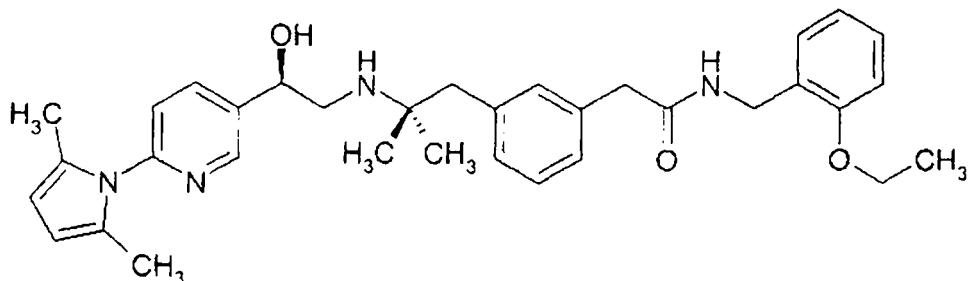
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 590, [M-H]⁻ 588.

10

Preparación 13

¹⁵ 2-[3-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil]-fenil-N-(2-etoxy-ben-cil)-acetamida

15



30

Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

35

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,25-7,10 (5H, m), 6,91-6,80 (3H, m), 5,80 (2H, s), 4,92 (1H, parcialmente oscurecido por el disolvente), 4,38 (2H, s), 4,02 (2H, c), 3,55 (2H, s), 2,90-2,82 (2H, m), 2,78-2,65 (2H, m), 2,03 (6H, s), 1,03 (3H, t), 1,05 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

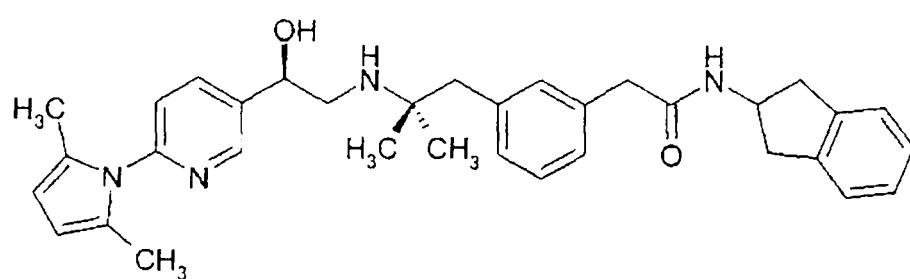
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 555.

40

Preparación 14

⁴⁵ 2-[3-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil]-fenil-N-indan-2-il-acetamida

50



55

Se preparó usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

60

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,25-7,08 (8H, m), 5,81 (2H, s), 4,55 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,25 (1H, d), 3,20 (1H, d), 2,98-2,90 (7H, m), 2,00 (6H, s), 1,10 (3H, s), 1,09 (3H, s) ppm.

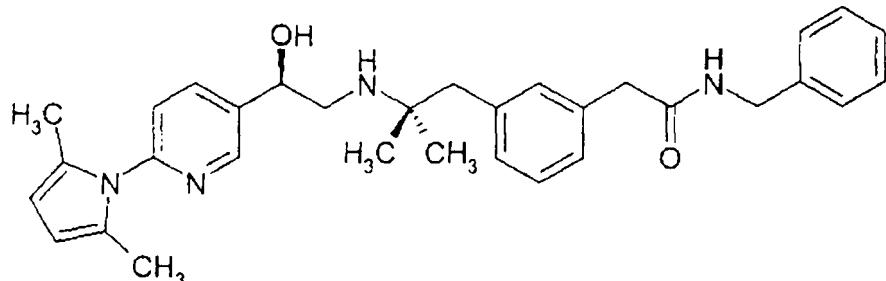
65

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 537.

Preparación 15

N-bencil-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acetamida

5



10

Se preparó usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

20

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03-8,00 (1H, m), 7,31-7,10 (10H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, m, parcialmente oscurecido por el disolvente), 4,35 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,94-2,84 (2H, m), 2,77-2,66 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

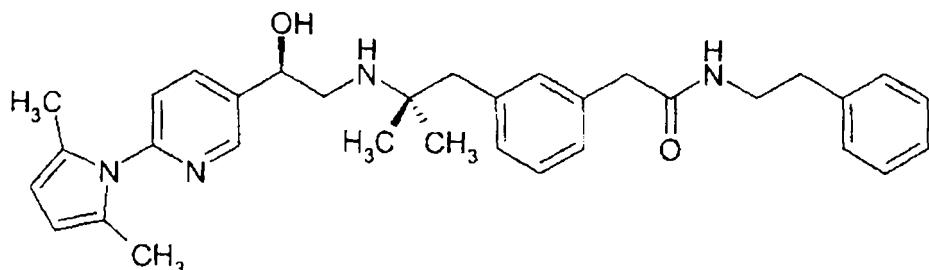
25

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 511, [M+Na]⁺ 533, [M-H]⁻ 509.

Preparación 16

2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-fenetil-acetamida

30



35

Se preparó usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

40

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,24-7,09 (9H, m), 5,82 (2H, s), 4,85 (1H, m, oscurecido por el disolvente), 3,45 (2H, s), 3,41-3,38 (2H, m), 2,94-2,86 (2H, m), 2,78-2,66 (4H, m), 2,04 (6H, s), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

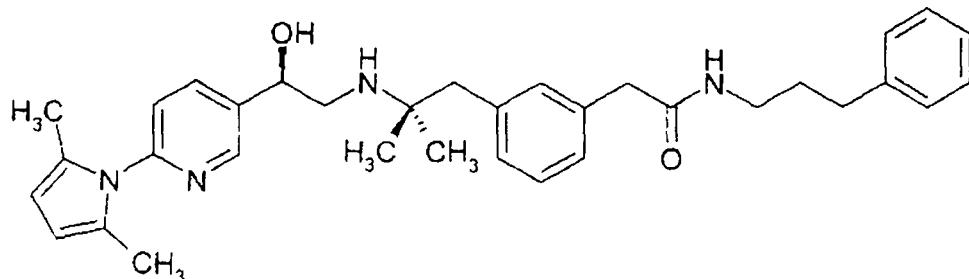
45

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 525, [M+Na]⁺ 547, [M-H]⁻ 523.

Preparación 17

2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-N-(3-fenil-propil)-acetamida

50



55

ES 2 291 882 T3

Se preparó usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

⁵ ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,02-8,00 (1H, m), 7,31-7,11 (10H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, m, parcialmente oscurecido por el disolvente), 3,49 (2H, s), 3,20-3,17 (2H, m), 2,94-2,85 (2H, m), 2,79-2,67 (2H, m), 2,59-2,55 (2H, m), 2,04 (6H, s), 1,81-1,74 (2H, m), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

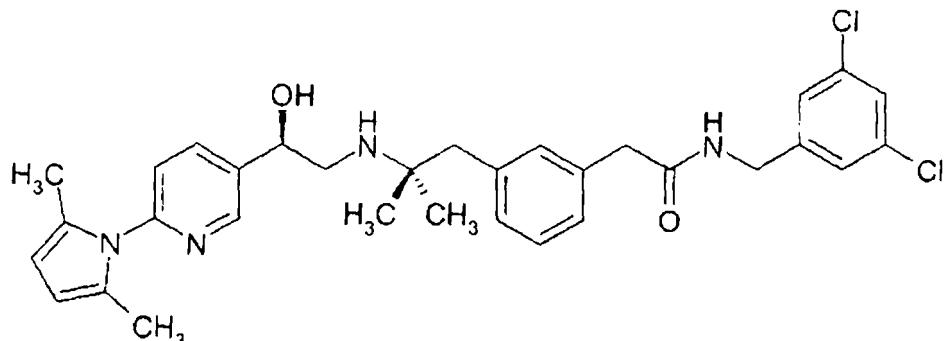
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 539, [M+Na]⁺ 561, [M-H]⁻ 537.

10

Preparación 18

*N-(3,5-dicloro-bencil)-2-[3-(2-*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil-fenil]-acetamida*

15



30

Se preparó usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

35

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,59 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, m), 7,32-7,11 (8H, m), 5,82 (2H, s), 4,83 (1H, m, parcialmente oscurecido por el disolvente), 4,32 (2H, s), 3,56 (2H, s), 2,95-2,84 (2H, m), 2,79-2,67 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

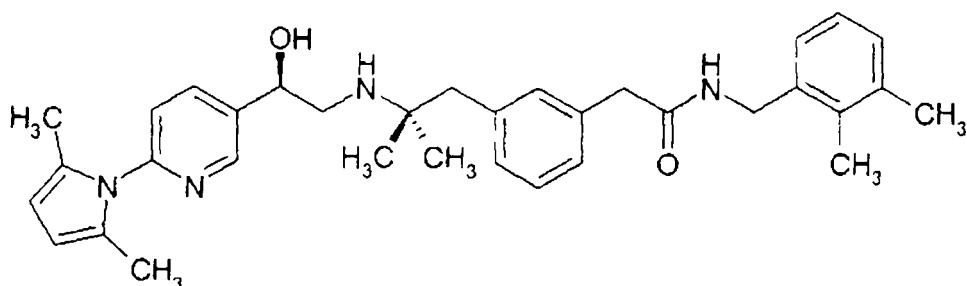
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 579/581, [M+Na]⁺ 601/603, [M-H]⁻ 577/579.

40

Preparación 19

*N-(3,4-dimetil-bencil)-2-[3-(2-*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil-fenil]-acetamida*

45



55

Se preparó usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

60

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,61 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,32-6,95 (8H, m), 5,83 (2H, s), 4,95-4,92 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,53 (2H, s), 3,05-3,03 (2H, m), 2,86-2,76 (2H, dd), 2,24 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,04 (6H, s), 1,15 (3H, s), 1,13 (3H, s) ppm.

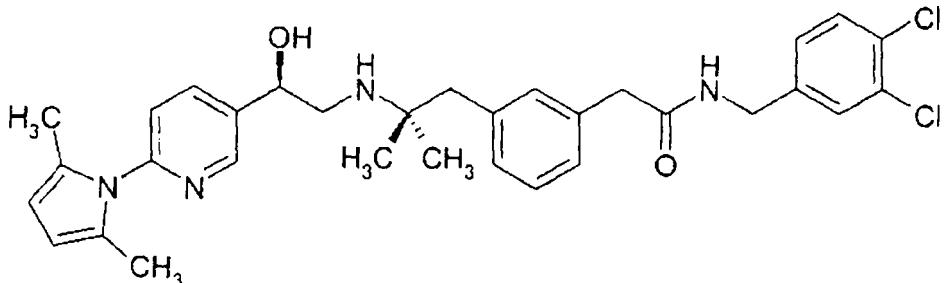
65

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 539, [M+Na]⁺ 561, [M-H]⁻ 537.

Preparación 20

N-(3,4-dicloro-bencil)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acetamida

5



10

15

Se preparó usando el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina apropiada, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

20

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, m), 7,46-7,11 (8H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, m, parcialmente oscurecido por el disolvente), 4,32 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,94-2,84 (2H, m), 2,78-2,66 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,06 (3H, s), 1,03 (3H, s) ppm.

25

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 579/581, [M+Na]⁺ 601/603, [M-H]⁻ 577/579.

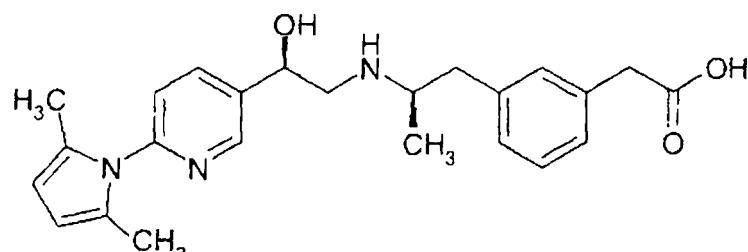
Preparación 21

Ácido [3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-acético

30

35

40



45

Una solución del éster de la preparación 22 (5,45 g, 12,93 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se trató con hidróxido de litio 1 N (26 ml, 26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió cloruro de hidrógeno 1 N (26 ml, 26 mmol) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se secó por destilación azeotrópica con tolueno y después se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (90:10:1 cambiando a 80:20:3 en volumen), dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,7 g).

50

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ = 8,54 (1H, s a), 7,92-7,90 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,07-7,00 (3H, m), 5,77 (2H, s), 4,77-4,74 (1H, m), 3,47 (2H, s), 2,91-2,75 (4H, m), 2,43-2,38 (1H, m), 2,01 (6H, s), 0,92 (3H, d) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 408.

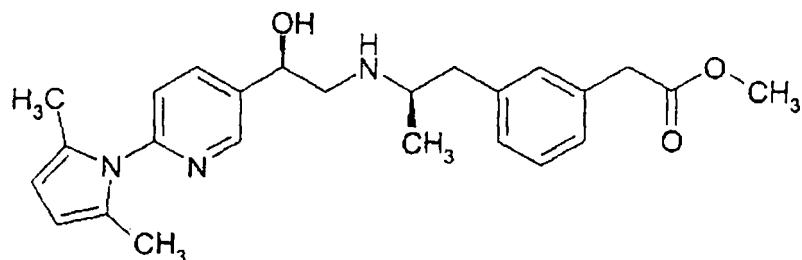
Preparación 22

55

Éster metílico del ácido [3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-acético

60

65



ES 2 291 882 T3

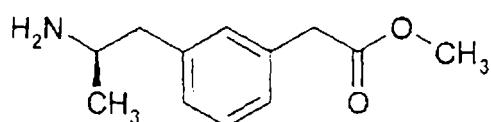
Una solución del epóxido de la preparación 27 (5,43 g de un material bruto al 66% b/p, 3,58 g, 16,7 mmol) y la amina de la preparación 23 (4,15 g, 20,02 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se calentó a 85°C en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente sobre una columna Strong Cation Exchange. La columna se eluyó con metanol (300 ml) y después el producto se eluyó con amoniaco 2 M en metanol (100 ml). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (100 cambiando a 98:2:0,2 en volumen), dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja pálido (5,45 g).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,54 (1H, s a), 7,79 (1H, dd), 7,31-7,22 (2H, m), 7,15-7,10 (3H, m), 5,82 (2H, s), 4,91-4,81 (1H, m, parcialmente oscurecido por el disolvente), 3,67 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,04-2,96 (1H, m), 2,88 (2H, d), 2,81-2,74 (1H, m), 2,66-2,58 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,09 (3H, d) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H⁺] 422, [M+Na]⁺ 444, [M-H]⁻ 420.

15 Preparación 23

*Clorhidrato del éster metílico del ácido [3-((2*R*)-2-amino-propil)-fenil]-acético*



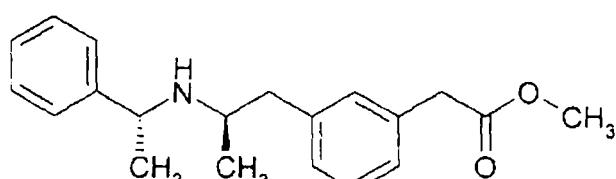
Una solución de la amina de la preparación 24 (7,69 g, 22 mmol) y formiato amónico (6,94 g, 110 mmol) se calentó a 75°C en presencia de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (2,00 g). Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de arbocel® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y amoniaco 880 (100 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,78 g).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,27-7,23 (1H, t), 7,13-7,09 (3H, m), 3,67 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,12-3,05 (1H, m), 2,67-2,57 (2H, m), 1,06 (3H, d) ppm.

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

40 Preparación 24

*Éster metílico del ácido {3-[(2*R*)-2-((1*R*)-1-fenil-etilamino)-propil]-fenil}-acético*

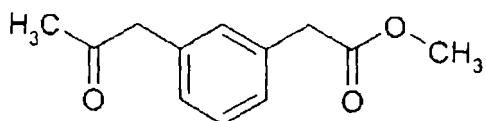


Una solución de la cetona de la preparación 25 (8,5 g, 41,2 mmol), (*R*)-α-metil-bencilamina (4,8 ml, 37,2 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (11,6 g, 56 mmol) y ácido acético (2,2 ml, 38 mmol) en diclorometano (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y se dejó en agitación hasta que cesó la efervescencia. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (99:1:0,1 cambiando a 95:5:0,5 en volumen) dio una mezcla 4:1 de diastereómeros (*R,R* mayor) en forma de un aceite amarillo pálido (8,71 g). El tratamiento con un exceso de cloruro de hidrógeno 1 M en metanol seguido de tres cristalizaciones sucesivas (diisopropiléter/metanol) dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro (5,68 g).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,52-7,48 (5H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 7,18-7,16 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 4,59 (1H, c), 3,62 (2H, s), 3,30 (3H, s), 3,30-3,25 (1H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,66-2,60 (1H, m), 1,68 (3H, d), 1,18 (3H, d) ppm.

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

Preparación 25

Éster metílico del ácido [3-(2-oxo-propil)-fenil]-acético

10

Una solución del bromuro de la preparación 26 (15,0 g, 65,0 mmol), metóxido de tributilestaño (28,3 ml, 98 mmol), acetato de isopropenilo (10,8 ml, 98,0 mmol), acetato de paladio (II) (750 mg, 3,30 mmol) y tri-*orto*-tolilfosfina (2,0 g, 6,5 mmol) se agitaron en tolueno (75 ml) a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y una solución acuosa 4 M de fluoruro potásico (90 ml) y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró a través de arbocel® y la fase orgánica se separó y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente disolvente de éter dietílico:pentano:diclorometano (0:100:0 cambiando a 25:75:0 y después a 0:0:100, en volumen), dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (12,6 g).

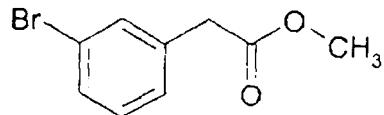
20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,30 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,13-7,10 (2H, m), 3,69 (5H, s), 3,61 (2H, s), 2,15 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+NH₄]⁺ 224, [M+Na]⁺ 229.

25

Preparación 26

Éster metílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético

35

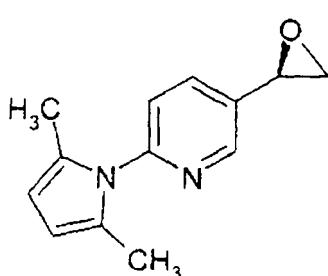
Se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,7 ml, 9,3 mmol) a una solución de ácido (3-bromo-fenil)-acético (20,0 g, 93 mmol) en metanol (500 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante un periodo de 5 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20,6 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,37-7,45 (2H, m), 7,24-7,17 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,59 (2H, s) ppm.

45

EMAR (electronebulización): m/z [M+Na]⁺ 253.

Preparación 27

*2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-[(2*R*)-oxiranil]piridina*

55

60

Una solución del cloruro de la preparación 28 (12,0 g, 48,1 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió lentamente a una solución de (-)-*B*-clorodiisopinocanfenilborano (20,1 g, 62,5 mmol) en *terc*-butil-metiléter (15 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) a -30°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 6 horas a -30°C y después se le añadieron perborato sódico tetrahidrato (7,4 g, 48,1 mmol) seguido de *terc*-butil-metiléter (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se trató con hidróxido sódico acuoso 2 M (190 ml) y se agitó durante 6 horas más. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más *terc*-butil-metiléter (50 ml). Los extractos

ES 2 291 882 T3

orgánicos combinados se lavaron con hidróxido sódico acuoso 1 M (50 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano (80:2 cambiando a 100:0, en volumen), dando el epóxido bruto (65% b/p, 11,0 g) que se usó sin purificación adicional.

5

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,58 (1H, s a), 7,68-7,66 (1H, dd), 7,22-7,20 (1H, d), 3,97-3,96 (1H, m), 3,26-3,24 (1H, m), 2,91-2,89 (1H, m), 2,12 (6H, s) ppm.

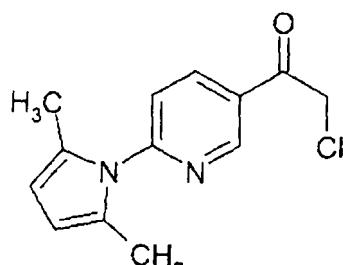
10

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 215, [M+Na]⁺ 237.

Preparación 28

2-cloro-1-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-etanona

15



20

25

Una solución de *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (35 ml, 87,6 mmol) se añadió a una solución del bromuro de la preparación 29 (20,0 g, 79,7 mmol) en *terc*-butil-metiléter (300 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 10 minutos más y se le añadió lentamente 2-cloro-N-metoxi-N-metil-acetamida (12,1 g, 87,6 mol) en *terc*-butil-metiléter (40 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos y después se le añadió ácido clorhídrico 1 M (200 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con *terc*-butil-metiléter y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), cloruro sódico acuoso saturado (100 ml) e hidróxido sódico 1 M (100 ml). La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se concentró al vacío y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano:metanol (75:25:0 cambiando a 0:99:1, en volumen). El residuo se recristalizó en pentano:diclorometano, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

30

35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,11 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d), 7,32-7,30 (1H, d), 5,91 (2H, s), 4,66 (2H, s), 2,17 (6H, s) ppm.

40

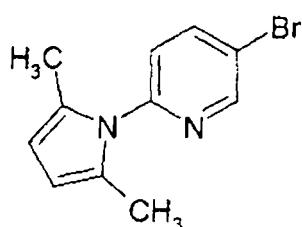
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 247.

Preparación 29

45

5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridina

50



55

Se añadió 2,5-hexanodiona (46,2 g, 0,41 mol) a una suspensión de 2-amino-5-bromopiridina (50,0 g, 0,29 mol) y la reacción se calentó a refljo durante 24 horas en condiciones de Dean y Stark. Se añadió ácido *para*-toluenosulfónico (100 mg) y la reacción se calentó a refljo durante 18 horas más. Se retiraron 8 ml de agua, así que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (100 ml) y se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con tolueno. El eluyente se concentró al vacío y el residuo se disolvió en pentano:diclorometano (1:1 en volumen) y se pasó a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con pentano:diclorometano (1:1 en volumen). El eluyente se concentró al vacío, dando un líquido rojo que solidificó después del reposo. El sólido se recristalizó (isopropanol), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (54,4 g).

60

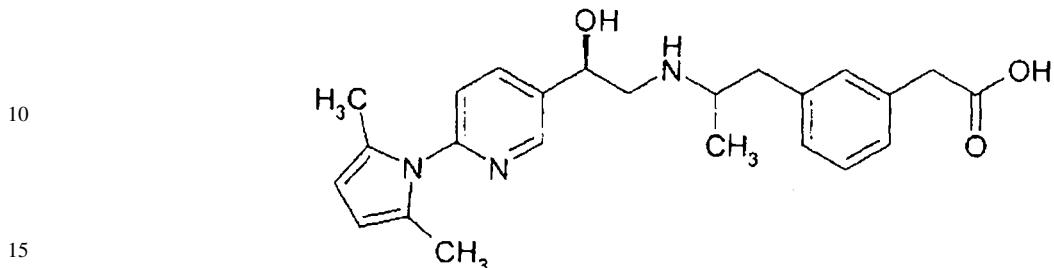
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,66 (1H, s), 7,93-7,92 (1H, d), 7,13-7,11 (1H, d), 5,91 (2H, s), 2,13 (6H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 252.

Preparación 30

Ácido [3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-acético

5



Se preparó usando el procedimiento de la preparación 21 usando el éster de la preparación 31, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro que se usó sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ = 8,55 (1H, s), 7,93 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,18-7,15 (1H, m), 7,10-7,03 (3H, m), 5,77 (2H, s), 4,87-4,80 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,01-2,89 (4H, m), 2,50-2,40 (1H, m, parcialmente enmascarado por el disolvente), 2,01 (6H, s), 0,96 (3H, d) ppm.

25

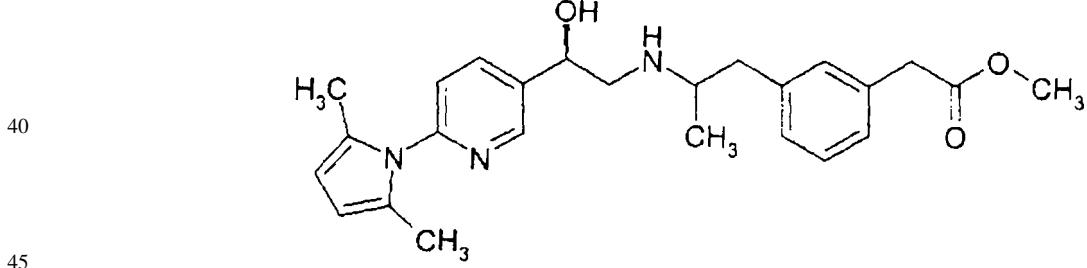
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 408.

Preparación 31

30

Éster metílico del ácido [3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-propil)-fenil]-acético

35



Una solución de la amina de la preparación 32 (2,0 g, 8,65 mmol), la cetona de la preparación 25 (2,14 g, 10,0 mmol), ácido acético (0,5 ml, 8,55 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2,75 g, 13,0 mmol) se agitó en diclorometano (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con agua (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se redujeron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (98:2:0 cambiando a 95:5:0 y después a 95:5:0,5, en volumen), dando el compuesto del título (mezcla 1:1 de diastereoisómeros) en forma de un aceite amarillo pálido (3,65 g).

55

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,56 (1H, s), 7,87-7,84 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m, parcialmente enmascarado por el disolvente), 7,20-7,09 (4H, m), 5,88 (2H, s), 4,97-4,87 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,18-3,03 (2H, m), 2,94-2,74 (3H, m), 2,10 (6H, s), 1,22 (3H, d) ppm.

60

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 422.

65

ES 2 291 882 T3

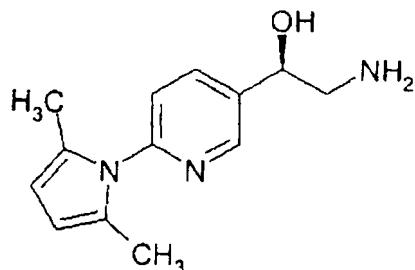
Preparación 32

(1*R*)-2-amino-1-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-etanol

5

10

15



Una solución de la ftalimida de la preparación 33 (4,85 g, 13,4 mmol) en metilamina 8 M en etanol (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol: Esta solución se pasó a través de un cartucho de resina Strong Cation Exchange eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 N en metanol para eluir el producto. El eluyente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (95:5:0 cambiando a 90:10:1, en volumen), dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (1,6 g).

20

25

30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,21 (1H, d), 5,89 (2H, s), 4,69 (1H, t), 3,15-3,11 (1H, dd), 2,85-2,80 (1H, dd), 2,11 (6H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 232, [M+Na]⁺ 254.

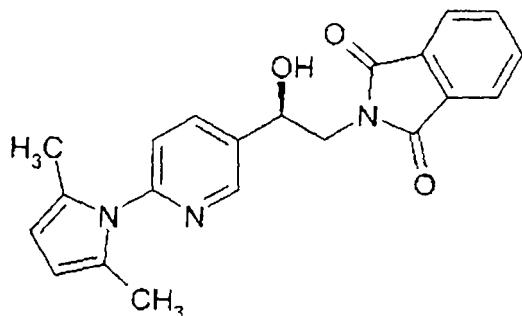
Preparación 33

35 2-{(2*R*)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etil}-isoindol-1,3-diona

40

45

50



Una solución del epóxido bruto de la preparación 27 (30,0 g de epóxido al 65% b/p, 19,50 g, 91,0 mmol), ftalimida (12,51 g, 85,0 mmol) y ftalimida potásica (2,78 g, 15,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se calentó a 90°C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (600 ml) y agua (400 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío. La cristalización en acetato de etilo (300 ml) dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillo pálido (22,1 g).

60

¹H RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ = 8,42 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,80 (4H, d), 7,30 (1H, d), 5,90 (1H, s), 5,80 (2H, s), 5,00 (1H, s a), 3,82 (1H, m), 3,75 (1H, m), 1,95 (6H, s) ppm.

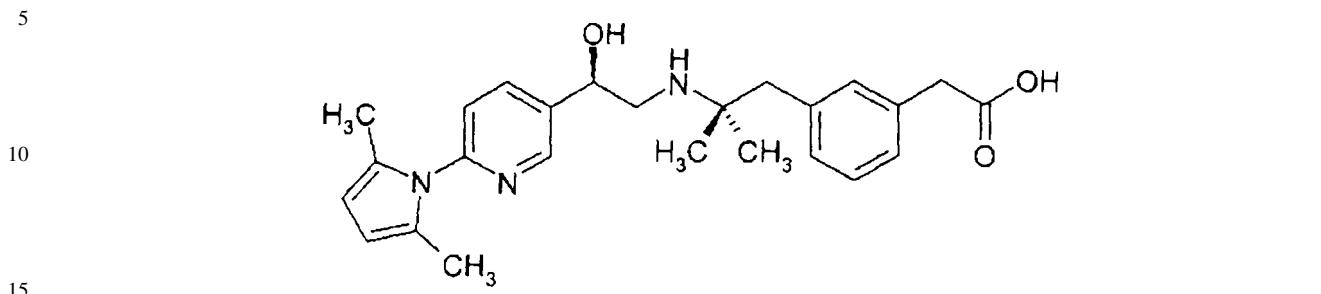
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 362.

65

ES 2 291 882 T3

Preparación 34

Ácido [3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acético



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 21 usando el éster de la preparación 35, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

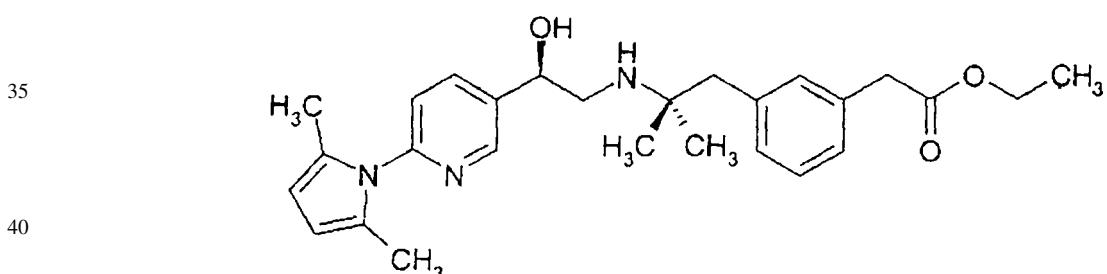
20 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,66 (1H, s), 8,13-8,10 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,31-7,23 (3H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 5,83 (2H, s), 5,11-5,07 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,42-3,23 (2H, m), 3,04-2,97 (2H, m), 2,05 (6H, s), 1,37 (3H, s), 1,36 (3H, s) ppm.

25 EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 422, [M+Na]⁺ 444, [M-H]⁻ 420.

Preparación 35

30 *Éster etílico del ácido [3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fe-*

nil]-acético



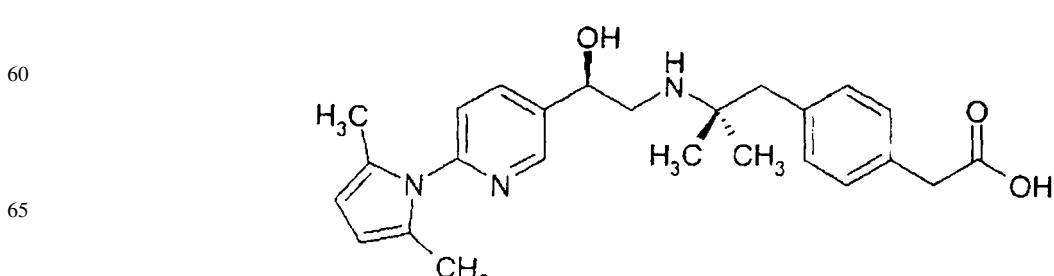
45 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 22 usando el epóxido de la preparación 27 y la amina de la preparación 45, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

50 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,04-8,01 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,17-7,11 (3H, m), 5,82 (2H, s), 4,13 (2H, c), 3,62 (2H, s), 2,95-2,85 (2H, m), 2,80-2,67 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,22 (3H, t), 1,09 (3H, s), 1,06 (3H, s) ppm.

55 EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 450, [M+Na]⁺ 472, [M-H]⁻ 448.

Preparación 36

55 *Ácido [4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acético*



ES 2 291 882 T3

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 21 usando el éster de la preparación 37, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,56 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,14-7,06 (4H, m), 5,77 (2H, s), 4,72 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,83-2,82 (2H, m), 2,60 (2H, s), 2,01 (6H, s), 0,95 (3H, s), 0,93 (3H, s) ppm.

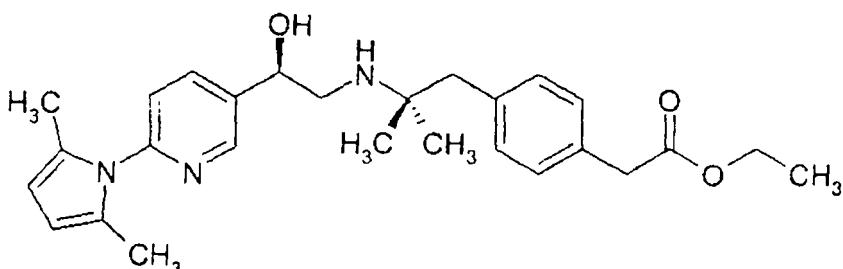
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 422, [M-H]⁻ 420.

10 Preparación 37

Éster metílico del ácido [4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metil-propil)-fenil]-acético

15

20



25

30 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 22 usando el epóxido de la preparación 27 y la amina de la preparación 38, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,58 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,20 (3H, m), 7,15 (2H, m), 5,80 (2H, s), 4,70 (1H, m), 4,17 (2H, c), 3,59 (2H, s), 3,05 (1H, m), 2,75-2,65 (3H, m), 2,10 (6H, s), 1,25 (3H, t), 1,18 (3H, s), 1,17 (3H, s) ppm.

35

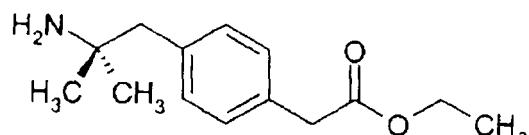
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 450, [M+Na]⁺ 472, [M-H]⁻ 448.

40 Preparación 38

Éster etílico del ácido [4-(2-amino-2-metil-propil)-fenil]-acético

45

50



Una solución del éster de la preparación 39 (1,99 g, 5,44 mmol) se trató con una solución de metilamina en etanol (10 ml de una solución 8 M, 80 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente. Despues de 3 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con metanol, dando N-[1,1-dimetil-2-(4-metilcarbamoylmethyl-fenil)-etil]-N'-metil-ftalimida en forma de un sólido incoloro. El sólido se trató con ácido clorhídrico (100 ml de una solución 6 N) y se calentó 100°C durante 48 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo aminoácido bruto se trató con una mezcla de etanol (50 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y carbonato potásico acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (760 mg, 59%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,22 (2H, d), 7,15 (2H, d), 4,17 (2H, c), 3,60 (2H, s), 2,61 (2H, s), 1,25 (3H, t), 1,10 (6H, s) ppm.

65

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 236.

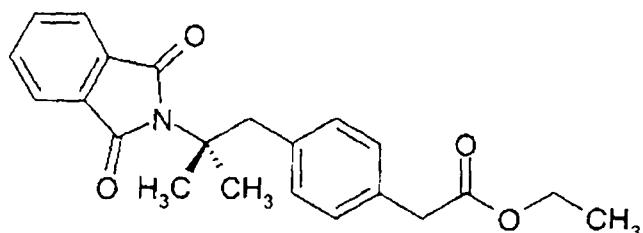
Preparación 39

Éster etílico del ácido {4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-metil-propil]-fenil}-acético

5

10

15



Una solución del éster de ácido bórico de la preparación 40 (3,32 g, 8,19 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se trató con bromoacetato de etilo (0,75 ml, 6,8 mmol), acetato de paladio (II) (46 mg, 0,20 mmol), tri-*orto*-tolilfosfina (187 mg, 0,61 mmol) y fosfato potásico (7,24 g, 34 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), se lavó con agua (100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se redujo al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja (1,85 g, 74%).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,77 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,12 (2H, d), 7,06 (2H, d), 4,12 (2H, c), 3,54 (2H, s), 3,26 (2H, s), 1,75 (6H, s), 1,23 (3H, t) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 366, [M+Na]⁺ 388.

30

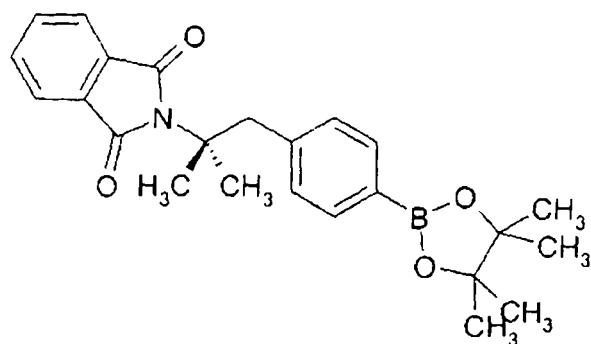
Preparación 40

2-{1,1-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-etil}-isoindol-1,3-diona

35

40

45



50

Una solución del bromuro de la preparación 41 (6,88 g, 19 mmol), acetato potásico (5,65 g, 57 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (5,85 g, 23 mmol) y cloruro de [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,80 g, 0,98 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secaron (sulfato sódico) y se redujeron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano (60:40 cambiando a 0:100, en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,58 g, 72%).

60

60 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,73 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,60 (2H, d), 7,08 (2H, d), 3,27 (2H, s), 1,74 (6H, s), 1,30 (12H, s) ppm.

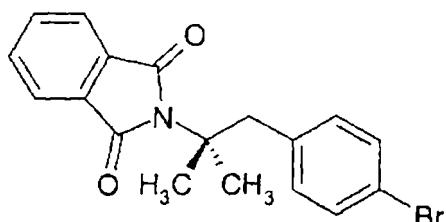
65

Preparación 41

2-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etil]-isoindol-1,3-diona

5

10



15

Una solución de la amina de la preparación 42 (5,13 g, 22 mmol), carboetoxiftalimida (5,91 g, 27 mmol) y trietilamina (7,52 g, 54 mmol) en tolueno (80 ml) se calentó a 110°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se redujo al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y bicarbonato sódico saturado (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se redujo al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano (60:40 cambiando a 0:100, en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (5,14 g, 64%).

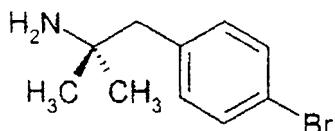
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,78 (2H, m), 7,65 (2H, m), 7,25 (2H, d), 6,98 (2H, d), 3,20 (2H, s), 1,75 (6H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 359, [M+NH₄]⁺ 376.

Preparación 42

2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamina

35



40

Una solución de la amida de la preparación 43 (19,0 g, 62 mmol), tiourea (5,70 g, 75 mmol) y ácido acético (30 ml) en etanol (150 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró lavando el precipitado sólido con etanol (50 ml). El filtrado se redujo al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (500 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 M (300 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con diclorometano (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (200 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite naranja oscuro (12,58 g, 88%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,41 (2H, d), 7,05 (2H, d), 2,60 (2H, s), 1,08 (6H, s) ppm.

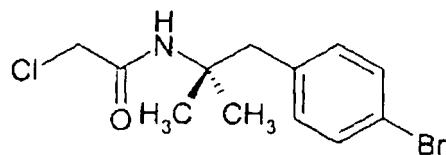
50

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 228/230.

Preparación 43

N-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etil]-2-cloro-acetamida

60



65

Se añadió 2-cloroacetonitrilo (8,8 ml, 140 mmol) a una solución del alcohol de la preparación 44 (16,0 g, 70 mmol) en ácido acético (33 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C y se trató con ácido sulfúrico concentrado (33 ml) manteniendo una temperatura interna < 10°C. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a

ES 2 291 882 T3

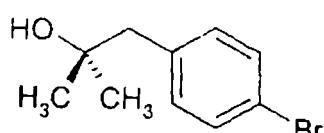
temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se basificó con carbonato sódico sólido. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y se redujeron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (19,0 g, 89%).

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,41$ (2H, d), 7,00 (2H, d), 6,18 (1H, s), 3,95 (2H, s), 3,02 (2H, s), 1,35 (6H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 304/306.

10 Preparación 44

1-(4-bromo-fenil)-2-metil-propan-2-ol

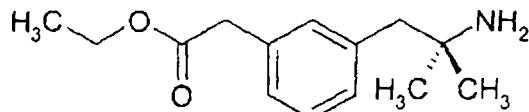


Una solución de 4-bromofenilacetona (6,85 g, 32 mmol) en éter dietílico (100 ml) se enfrió a 0°C y se trató con bromuro de metilmagnesio (23,5 ml de una solución 3 M en éter dietílico, 70 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro amónico acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con cloruro sódico saturado (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se redujo al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano (60:40 cambiando a 100:0, en volumen) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,23 g, 84%).

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,42$ (2H, d), 7,10 (2H, d), 2,70 (2H, s), 1,22 (6H, s) ppm.

Preparación 45

35 Éster etílico del ácido [3-(2-amino-2-metil-propil)-fenil]-acético



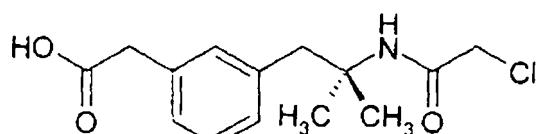
Una solución de la amida de la preparación 46 (5,1 g, 18 mmol), tiourea (1,6 g, 21 mmol) y ácido acético (18 ml) en etanol (80 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se redujo al vacío, el residuo se disolvió en etanol (150 ml), se saturó con gas cloruro de hidrógeno y la solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se redujo al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y carbonato sódico acuoso al 5% (200 ml). El extracto orgánico se lavó con cloruro sódico saturado (100 ml), se secó (sulfato sódico) y se redujo al vacío. El residuo se purificó mediante una resina fuerte de intercambio de cationes, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2 M en metanol para eluir el producto. El eluyente se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (2,68 g, 63%).

45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,29$ -7,04 (4H, m), 4,08 (2H, c), 3,64 (2H, s), 2,57 (2H, s), 1,18 (3H, t), 0,99 (6H, s) ppm.

55 EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 236, [M+NH₄]⁺ 258.

Preparación 46

60 Ácido {3-[2-(2-cloro-acetilamino)-2-metil-propil]-fenil}-acético



ES 2 291 882 T3

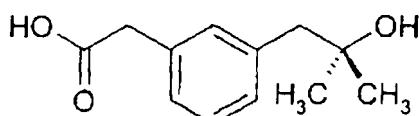
Se preparó usando el procedimiento de la preparación 43 usando el alcohol de la preparación 47 como material de partida, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31\text{-}7,06$ (4H, m), 6,19 (1H, s a), 3,95 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,02 (2H, s), 1,36 (6H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M-H]⁻ 282/284.

Preparación 47

10 *Ácido [3-(2-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-acético*



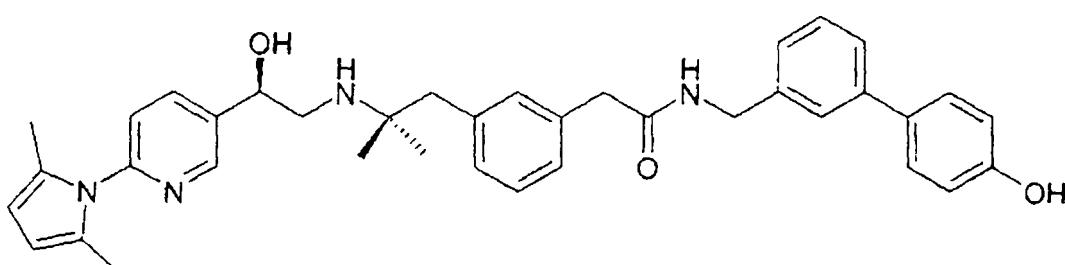
20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 44 usando ácido (3-etoxicarbonilmetil-fenil)-acético como material de partida, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,30\text{-}7,12$ (4H, m), 3,63 (2H, s), 2,75 (2H, s), 1,22 (6H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 209.

25 Preparación 48

30 *2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metilpropil)fenil]-N-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)-acetamida*



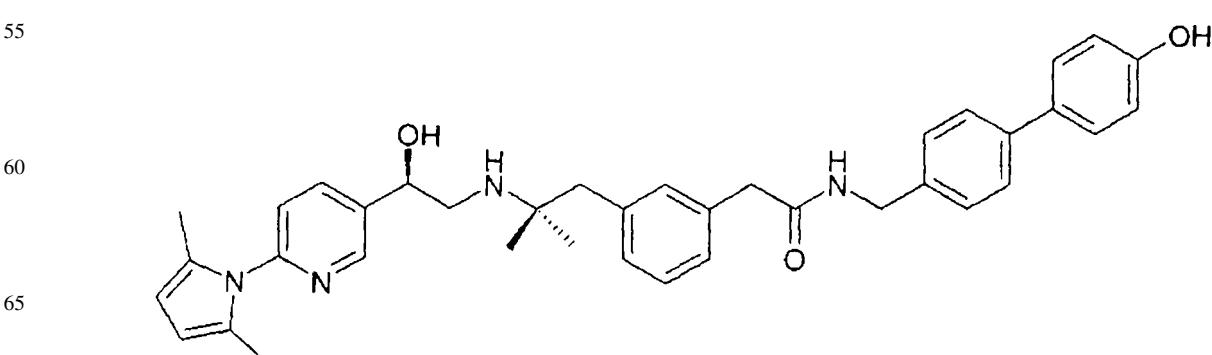
40 Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina de la preparación 73, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar.

45 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 8,54$ (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,35-7,38 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,24-7,25 (2H, m), 7,17-7,22 (3H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 6,78-6,80 (2H, m), 5,81 (2H, s), 4,78 (1H, dd), 4,40 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 2,60 (2H, dd), 2,03 (6H, s), 1,03 (3H, s), 1,03 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 603, [M+Na]⁺ 625.

50 Preparación 49

55 *2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino}-2-metilpropil)fenil]-N-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida*



ES 2 291 882 T3

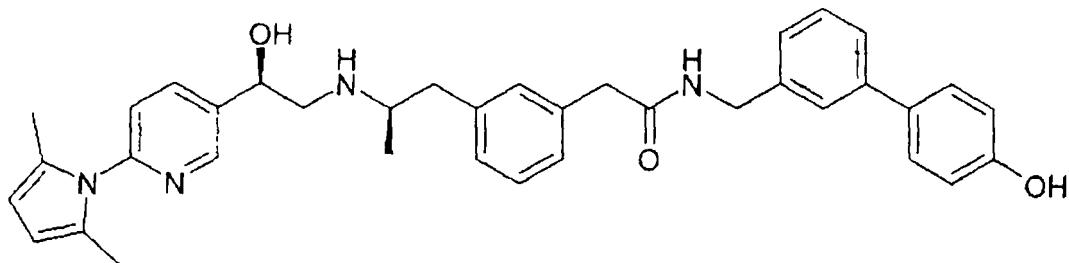
Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 34 y la amina de la preparación 82, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar.

⁵ ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,56 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,39-7,47 (4H, m), 7,23-7,31 (4H, m), 7,18-7,19 (2H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 6,81-6,84 (2H, m), 5,82 (2H, s), 4,80 (1H, dd), 4,88 (2H, s), 3,65 (2H, s), 2,83-2,95 (2H, m), 2,66 (2H, dd), 2,03 (6H, s), 1,06 (3H, s), 1,03 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 603, [M+Na]⁺ 625.

¹⁰ Preparación 50

¹⁵ *2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxietilamino}propil]-fenil]-N-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida*



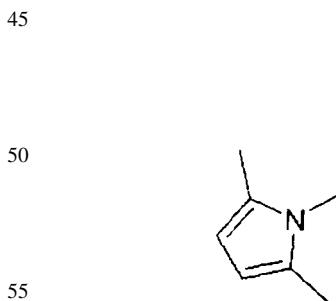
³⁰ Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la preparación 1 usando el ácido de la preparación 21 y la amina de la preparación 73, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar.

³⁵ ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,49 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,38-7,40 (1H, m), 7,31-7,35 (3H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,06-7,13 (2H, m), 6,80-6,82 (2H, m), 5,81 (2H, s), 4,78 (1H, dd), 4,40 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,92 (1H, dd), 2,81-2,83 (2H, m), 2,70 (1H, dd), 2,02 (6H, s), 1,02 (3H, s) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 589, [M+Na]⁺ 611.

⁴⁰ Preparación 51

2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxietilamino}propil]fenil]-N-(4-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida



⁶⁰ Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 21 y la amina de la preparación 79, dando el compuesto del título en forma de una espuma parda clara.

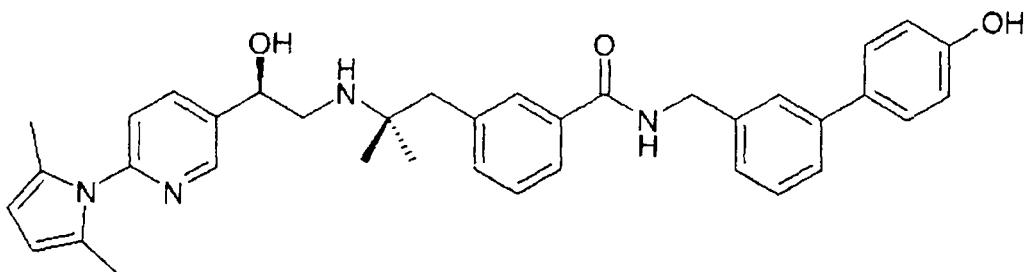
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,47 (1H, d), 8,20-8,23 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 7,84-7,86 (1H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 6,71 (1H, d), 5,81 (2H, s), 4,79 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 2,68-2,91 (6H, m), 2,02 (6H, s), 1,01 (3H, d) ppm.

⁶⁵ EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 563, [M+Na]⁺ 585.

Preparación 52

3-(*(2R*)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxietilamino}-2-metilpropil)-N-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)benzamida

5



10

15

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 60 y la amina de la preparación 73, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

20

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,59 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 7,77-7,80 (2H, m), 7,53-7,56 (1H, m), 7,40-7,45 (5H, m), 7,33 (1H, t), 7,24-7,28 (2H, m), 6,80-6,84 (2H, m), 5,82 (2H, s), 4,95 (1H, t), 4,58 (2H, dd), 3,12 (2H, d), 2,89 (2H, dd), 2,02 (6H, s), 1,2 (3H, s), 1,19 (3H, s) ppm.

25

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 589, [M+Na]⁺ 611.

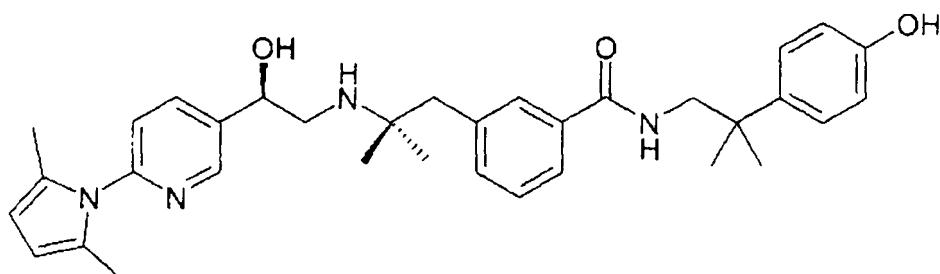
Preparación 53

3-(*(2R*)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-ethylamino}-2-metilpropil)-N-[2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropil]benzamida

30

35

40



45

50

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 60 y la amina de la preparación 76, dando el compuesto del título en forma de una espuma parda clara.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,65 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,57-7,61 (2H, m), 7,38-7,44 (3H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 6,72-6,76 (2H, m), 5,83 (2H, s), 5,03 (1H, dd), 3,52 (2H, s), 3,22-3,28 (2H, m), 3,02 (2H, s), 2,05 (6H, s), 1,84 (6H, s), 1,28 (3H, s), 1,31 (3H, s) ppm.

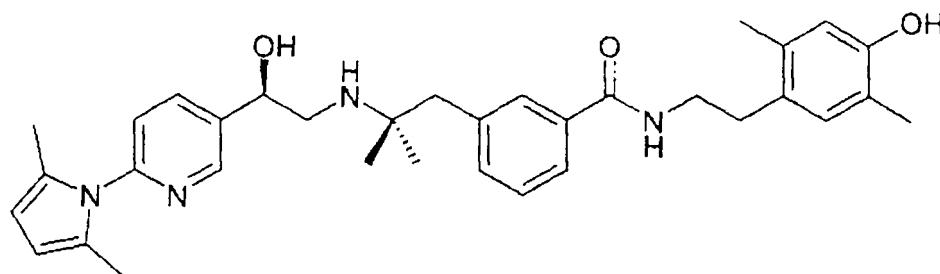
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 555, [M+Na]⁺ 577.

Preparación 54

55 3-(*(2R*)-2-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-yl)piridin-3-yl]-2-hidroxietil-amino}-2-metilpropil)-N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida

60

65



ES 2 291 882 T3

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 60 y la amina de la preparación 86, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

5 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,59 (1H, d), 8,62 (1H, dd), 7,65-7,68 (2H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,32 (1H, d), 6,84 (1H, s), 6,54 (1H, s), 5,81 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,45 (2H, dt), 2,96 (1H, dd), 2,88-2,91 (2H, m), 2,73-2,81 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,06 (3H, s) ppm.

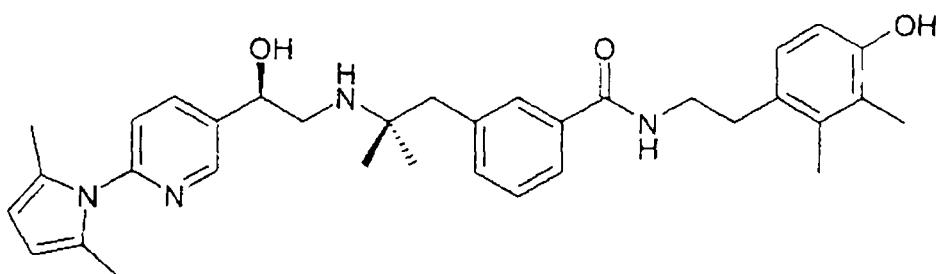
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 555, [M+Na]⁺ 577.

10

Preparación 55

15 *3-[(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil-N-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida*

15



20

20

25

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 60 y la amina de la preparación 87, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color paja.

30

^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,04 (6H, s), 2,11 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,73 (1H, d), 2,83-2,92 (4H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 4,84 (1H, m, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 2,82 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,38-7,41 (2H, m), 7,65-7,68 (2H, m), 8,03 (1H, dd), 8,59 (1H, s) ppm.

35

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 555.

Preparación 56

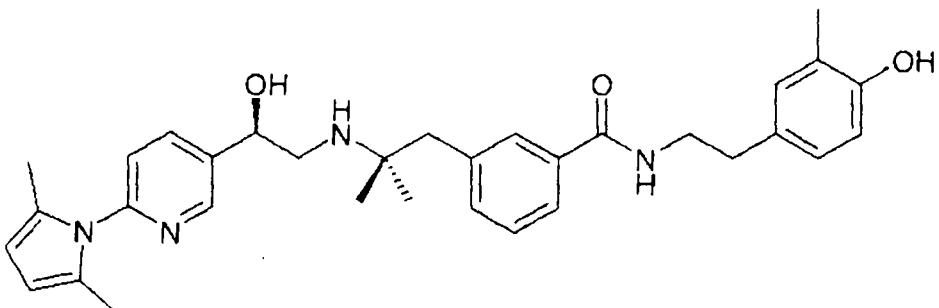
40

3-[(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxi-etilamino]-2-metilpropil-N-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida

45

50

55



Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 60 y la amina de la preparación 86, dando el compuesto del título en forma de una espuma beige.

60

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,12 (9H, s), 2,62 (1H, d), 2,73-2,87 (4H, m), 2,95 (1H, d), 3,52-3,58 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 4,64 (1H, d), 5,89 (2H, s), 6,48 (1H, s a), 6,63 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,48 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,53 (1H, s) ppm.

65

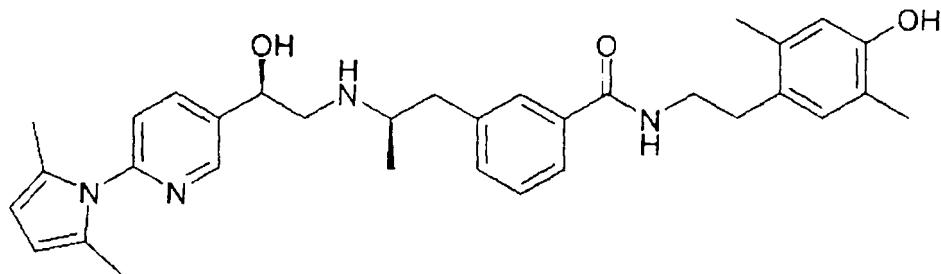
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 541, [M-H]⁻ 539.

ES 2 291 882 T3

Preparación 57

3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxietilamino}propil)-N-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida

5



20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 68 y la amina de la preparación 86, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

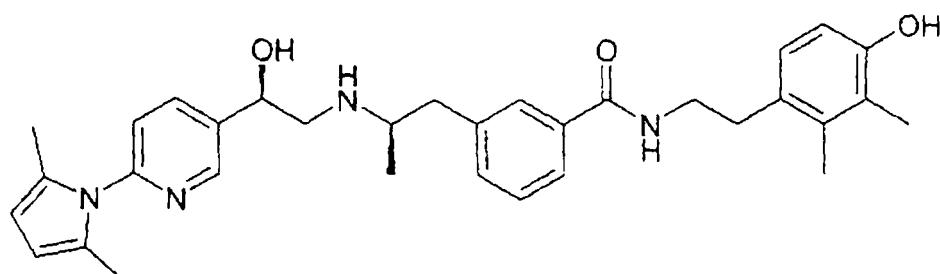
25 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,53 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,87-7,88 (2H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,29 (1H, d), 6,85 (1H, s), 6,54 (1H, s), 5,81 (2H, s), 4,84-4,85 (1H, m), 3,45 (2H, t), 3,02 (1H, dd), 2,86-2,92 (3H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 2,626-2,67 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,03 (6H, s), 1,08 (3H, d) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 541, [M+Na]⁺ 563.

30 Preparación 58

3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxietilamino}propil)-N-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida

35



50 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 68 y la amina de la preparación 87, dando el compuesto del título en forma de una espuma de color paja.

55 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,09 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,03 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,62 (1H, dd), 2,83-2,94 (5H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 4,85 (1H, m, parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 5,81 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,86-7,89 (2H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 8,52 (1H, d) ppm.

EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 541, [M+Na]⁺ 563.

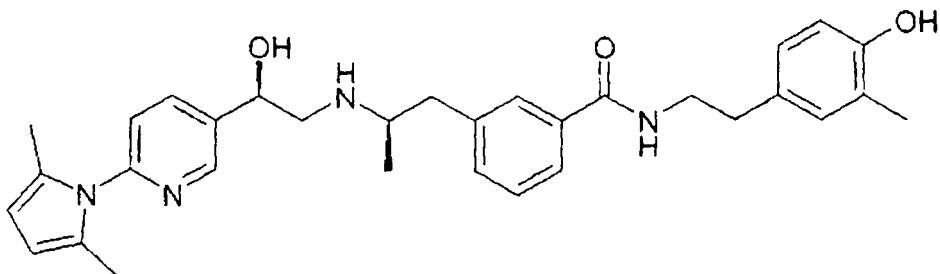
60

65

Preparación 59

5 *3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il]-2-hidroxietilamino]propil)-N-[2-(4-hidroxi-3-metilfenil)etil]benzamida*

5



20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 1 usando el ácido de la preparación 68 y la amina de la preparación 88, dando el compuesto del título en forma de una espuma beige clara.

20

25 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,12 (3H, d), 2,09 (6H, s), 2,20 (3H, s), 2,67-2,73 (3H, m), 2,79 (2H, t), 2,94-3,02 (2H, m), 3,59-3,70 (2H, m), 4,59 (1H, dd), 5,88 (1H, s), 6,21 (1H, t), 6,67 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,28-7,36 (2H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,80 (1H, dd), 7,48 (1H, d) ppm.

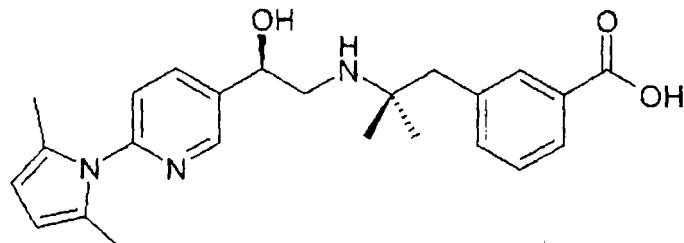
25

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 527, [M-H]⁻ 525.

Preparación 60

30 *Ácido 3-((2R)-2-[(6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]2-metilpropil)benzoico*

35



40

45 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 21 usando la preparación 61, dando el compuesto del título en forma de un polvo de color crema.

45

50 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,67 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,87-7,92 (2H, m), 7,40-7,47 (3H, m), 5,83 (2H, s), 5,08 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 3,32 (1H, dd), 3,10 (2H, d), 2,06 (6H, s), 1,35 (6H, s) ppm.

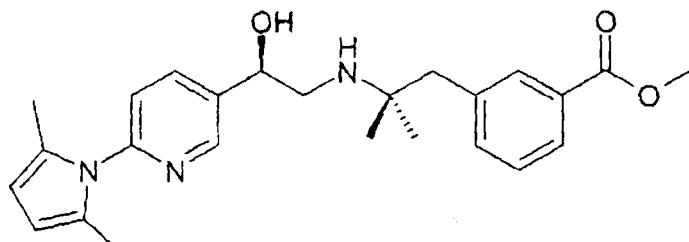
50

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 508, [M-H]⁻ 406.

Preparación 61

55 *Éster metílico del ácido 3-((2R)-2-[(6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]2-metilpropil)benzoico*

60



ES 2 291 882 T3

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 22 usando la amina de la preparación 62 y el epóxido de la preparación 27, dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo.

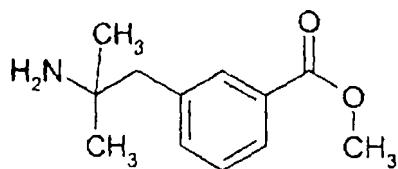
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,57 (1H, d), 7,86-7,93 (3H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,20 (1H, d), 5,89 (2H, s), 4,65 (1H, d), 3,91 (3H, s), 3,05 (1H, d), 2,76 (2H, d), 2,67 (1H, dd), 2,11 (6H, s), 1,11 (6H, s) ppm.

EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 422.

10 Preparación 62

Éster metílico del ácido 3-(2-amino-2-metilpropil)benzoico

15



20

Una solución de la preparación 63 (1,6 g, 5,2 mmol) en diclorometano (160 ml) a 0°C se trató con ácido trifluorooacético (13,6 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por cromatografía de intercambio de cationes (metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol), produciendo el compuesto del título en forma de un aceite ámbar (1,06 g).

25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,90-7,88 (1H, m), 7,84 (1H, s), 7,36-7,35 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,71 (2H, s), 1,67 (2H, s a), 1,12 (6H, s).

30

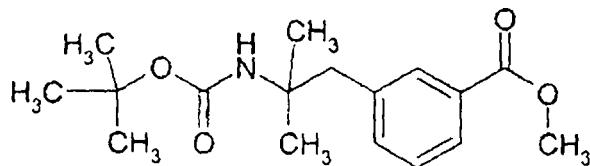
EMAR (electronebulización): m/z 208 [M+H]⁺.

Preparación 63

35

Éster metílico del ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilamino-2-metilpropil)benzoico

40



45

Una solución de la preparación 64 (7,0 g, 21 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,74 g, 2,1 mmol) y trietilamina (5,94 ml, 43 mmol) en metanol (250 ml) se calentó a 100°C a 689,475 kPa (100 psi) de monóxido de carbono durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de arbocel y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:pentano (50:50 en volumen), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,76 g).

50

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,92-7,90 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,35-7,34 (2H, m), 4,24 (1H, s a), 3,90 (3H, s), 3,05 (2H, s), 1,48 (9H, s), 1,26 (6H, s).

55

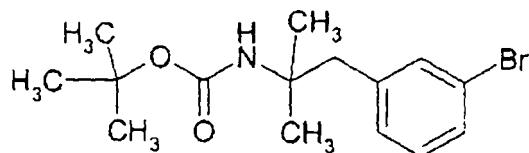
EMAR (electronebulización): m/z 208 [M+H-BOC]⁺.

Preparación 64

60

Éster terc-butílico del ácido [2-(3-bromofenil)-1,1-dimetiletil]carbámico

65



ES 2 291 882 T3

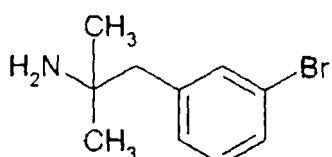
La preparación 65 (5,0 g, 22 mmol) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,26 g, 24 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El material bruto se purificó usando una columna de intercambio de iones (metanol seguido de amoniaco 2 M en metanol), seguido de la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite pardo (7,23 g).

¹⁰ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35$ (1H, d), 7,30 (1H, s), 7,15-7,11 (1H, t), 7,05 (1H, d), 4,24 (1H, s a), 2,97 (2H, s), 1,50 (9H, s), 1,27 (6H, s).

¹⁰ EMAR (electronebulización): m/z 350 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺.

Preparación 65

2-(3-bromofenil)-1,1-dimetiletilamina



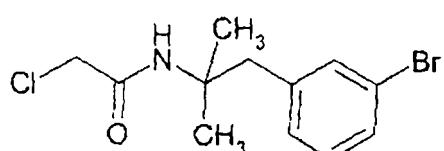
Una solución de la preparación 66 (32,0 g, 105 mmol), tiourea (9,60 g, 126 mmol) y ácido acético (50 ml) en etanol (250 ml) se calentó a refluro durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se concentró al vacío y se basificó usando una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 450 ml). El producto se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite negro (23 g).

³⁵ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,36$ -7,32 (2H, m), 7,16-7,08 (2H, m), 2,62 (2H, s), 1,84 (2H, s a), 1,12 (6H, s).

EMAR (electronebulización): m/z 228 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Preparación 66

N-[2-(3-bromofenil)-1,1-dimiletil]-2-cloroacetamida



Se añadió cloroacetonitrilo (6,63 ml, 105 mmol) a una solución agitada de la preparación 67 (12,0 g, 52,0 mmol) en ácido acético (25 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se enfrió a 0°C y se le añadió ácido sulfúrico concentrado (25 ml) manteniendo la temperatura <10°C. La solución resultante se dejó en agitación durante 1 hora y después se vertió en hielo y se basificó mediante la adición de carbonato potásico sólido. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (50 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido naranja (16,08 g).

⁶⁰ ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,39$ -7,32 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,1-7,13 (1H, t), 7,08-7,03 (1H, d), 6,17 (1H, s a), 3,94 (2H, s), 3,02 (2H, s), 1,37 (6H, s).

CHN para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$ calc. (encontrado): C 47,32 (47,26), H 4,96 (4,87), N 4,60 (4,65)

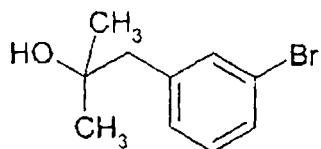
⁶⁵ EMAR (electronebulización): m/z 306 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

ES 2 291 882 T3

Preparación 67

1-(3-bromofenil)-2-metilpropan-2-ol

5



10

Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico, 51,6 ml, 155 mmol) a una solución de 1-(3-bromo-fenil)propan-2-ona (15,0 g, 70 mmol) en éter dietílico seco (200 ml) a 0°C. La mezcla resultante se dejó durante 3 horas, después se enfrió a 0°C y se inactivó lentamente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (sulfato sódico). Despues, el aceite amarillo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:pentano:metanol (90:5:5 en volumen), produciendo un aceite amarillo pálido (13,26 g).

15

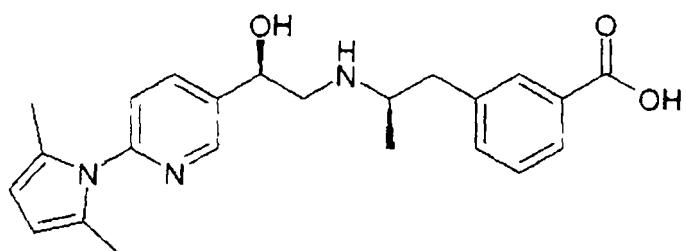
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,40 (2H, s), 7,15 (2H, m), 2,74 (2H, s), 1,42 (1H, s a), 1,22 (6H, s).

20

Preparación 68

Ácido 3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxietilamino}propil)benzoico

25



30

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 21 usando la preparación 69, dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja.

35

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,84 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,87-7,89 (2H, m), 7,37-7,40 (3H, m), 5,82 (2H, s), 5,11 (1H, dd), 3,57-3,63 (1H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 2,81 (1H, dd), 2,05 (6H, s), 1,26 (3H, d) ppm.

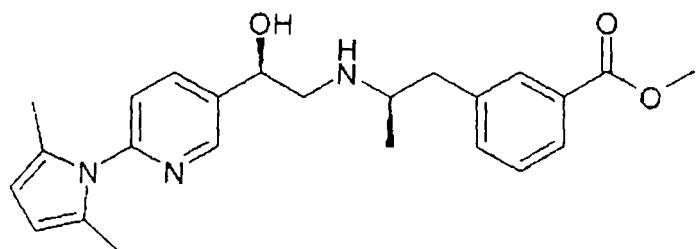
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 394, [M-H]⁻ 392.

45

Preparación 69

Éster metílico del ácido 3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridin-3-il]-2-hidroxietilamino}propil)benzoico

50



55

Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 22 usando la amina de la preparación 70 y el epóxido de la preparación 27, dando el compuesto del título en forma de un aceite pardo.

60

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,53 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,84-7,87 (2H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,28 (1H, d), 5,81 (2H, s), 4,83-4,85 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,99 (1H, c), 2,86-2,91 (3H, m), 2,63 (1H, dd), 2,03 (6H, s), 1,07 (3H, d) ppm.

65

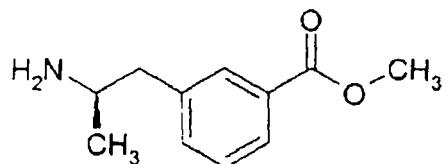
EMAR (APCI): m/z [M+H]⁺ 408.

Preparación 70

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

5

10



20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,90-7,87 (2H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,26-3,17 (1H, m), 2,78-2,73 (1H, dd), 2,64-2,59 (1H, dd), 1,14-1,12 (3H, d) ppm.

25

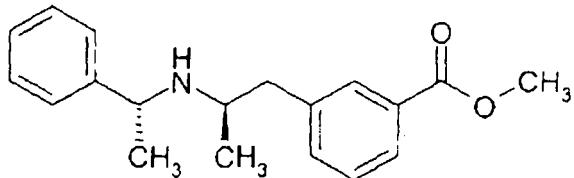
EMAR (electronebulización): m/z [M+H]⁺ 194.

Preparación 71

Clorhidrato de [3-((2R)-2-[(1R)-1-fenil-etil]-amino)-propil]-fenil]-acetato de metilo

30

35



40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

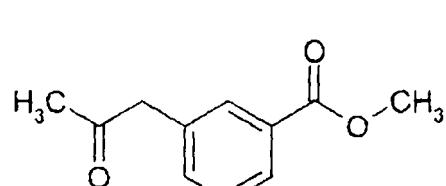
980

985

990

995

1000



65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

ES 2 291 882 T3

se diluyó con más tolueno (200 ml) y se filtró a través de Celite, lavando la capa de filtro con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se redujo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90, cambiando a 20:80, en volumen), dando el compuesto del título (45,3 g) en forma de un aceite naranja.

5

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,95-7,93 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,43-7,37 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,75 (2H, s), 2,18 (3H, s) ppm.

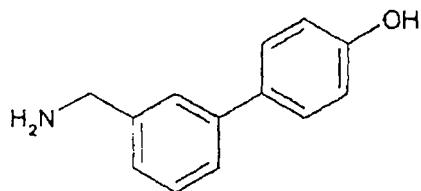
10

EMAR (electronebulización): m/z [M+Na]⁺ 215, [M-H]⁻ 191.

Preparación 73

3'-(aminometil)bifenil-4-ol

15



20

El fenol de la preparación 74 (0,73 g, 2,43 mmol) se trató con HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24,3 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

25

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,17 (s, 2H) ppm.

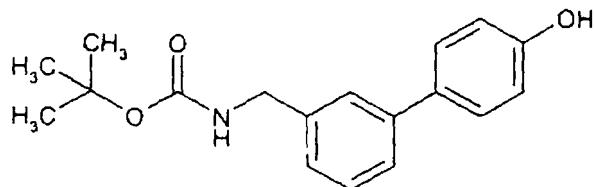
30

EMAR (electronebulización): m/z 198 [M-H]⁻, 200 [M+H]⁺.

Preparación 74

35 [(4'-hidroxibifenil-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo

40



45

Una solución del yoduro de la preparación 75 (0,75 g, 2,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilbórico (0,62 g, 4,50 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenilpaladio (II) (0,11 g, 0,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (14 ml) se trató con carbonato sódico acuoso 2 M (4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:3), dando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino rosa pálido (0,73 g).

50

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,43-7,45 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,87-4,94 (s a, 1H), 4,33-4,41 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

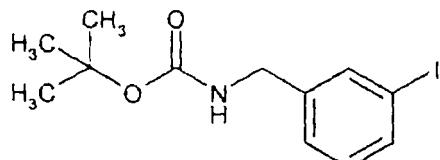
55

EMAR (electronebulización): m/z 289 [M-H]⁻, 322 [M+Na]⁺.

Preparación 75

60 (3-yodobencil)carbamato de *terc*-butilo

65



ES 2 291 882 T3

Una suspensión de clorhidrato de 3-yodobencilamina (4,95 g, 18,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se trató con trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (4,40 g, 20 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 2 M (30 ml) y agua (30 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,43 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,79-4,89 (s a, 1H), 4,21-4,30 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.

10 EMAR (electronebulización): m/z 332 [M-H]⁻, 356 [M+Na]⁺.

Preparación 76

15 *[2-(4-{{[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}fenil}-2-metil-propil]amina*



25

Una solución del nitrilo de la preparación 77 (0,75 g, 2,7 mmol) en éter dietílico (5 ml) se añadió gota a gota a una solución enfriada (0°C) de hidruro de aluminio litio en éter dietílico (2,98 ml de una solución 1 M). La solución resultante se agitó a 0°C durante 3 horas y después se inactivó mediante la adición de agua (0,1 ml), cloruro sódico acuoso 2 N (0,1 ml) y más agua (0,3 ml). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,880 (97:3:0,5 cambiando a 93:7:0,5) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,52 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,16 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,00 (s a, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,18 (s, 6H) ppm.

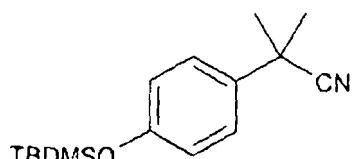
MS (APCI): m/z 280 [M+H]⁺.

40 Preparación 77

2-(4-{{[terc-Butil(dimethyl)silyl]oxy}fenil}-2-metil-propanonitrilo

45

50



Una solución del nitrilo de la preparación 78 (5,62 g, 22,7 mmol), yoduro de metilo (3,11 ml, 50 mmol) y 18-corona-6 (1,5 g, 5,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml) se enfrió a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *terc*-butóxido potásico (50 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 50 mmol) durante 20 minutos y después la mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se interrumpió mediante la adición de cloruro amónico acuoso saturado (200 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (0:100 cambiando a 10:90) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,75 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,30 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 1,68 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 6H) ppm.

65

MS (APCI): m/z 293 [M+NH₄]⁺.

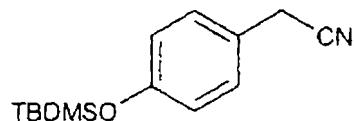
ES 2 291 882 T3

Preparación 78

(4-{{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)acetonitrilo

5

10



Una solución de (4-hidroxifenil)acetonitrilo (6,01 g, 45,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) se trató con imidazol (3,81 g, 58,6 mmol), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (7,49 g, 49,6 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (20 mg) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (200 ml), se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (0:100 cambiando a 10:90) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (9,44 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,17 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,66 (s, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 6H) ppm.

MS (APCI): m/z 265 [M+NH₄]⁺.

25

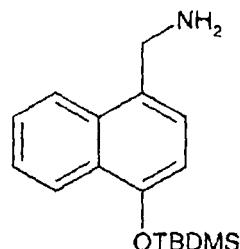
Preparación 79

[(4-{{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-naftil)metil]amina

30

35

40



La preparación 80 (250 mg, 0,76 mmol) y ácido dimetilbarbitúrico (581 mg, 3,72 mmol) se calentaron a refluo en diclorometano (30 ml) durante 15 min. Se añadió *tetraquis*(trifenilosfosfina)palladio (0) (88 mg, 76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a refluo durante 20 h. El disolvente se retiró y el material se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con hidróxido sódico (1 M, 3 x 30 ml). El material acuoso se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de una columna de resina fuerte de intercambio de cationes (de metanol a amoniaco 1 M en metanol), produciendo un aceite pardo (162 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,25 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,31 (s a, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

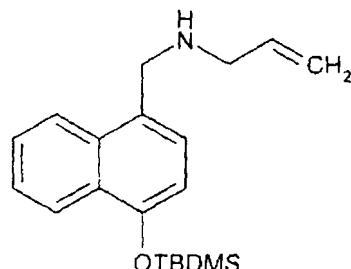
Preparación 80

55

N-[(4-{{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-naftil)metil]prop-2-en-1-amina

60

65



ES 2 291 882 T3

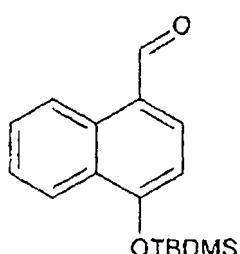
La preparación 81 (1,00 g, 3,5 mmol), alilamina (219 mg, 3,85 mmol) y ácido acético (2 gotas) se disolvieron en diclorometano (10 ml) y se agitaron durante 15 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,11 g, 5,25 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 4 días. Se añadió carbonato ácido sódico (10 m) y la mezcla se agitó durante 90 min más. La mezcla se separó, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El material se purificó por cromatografía (metanol al 0-10% en diclorometano + amoniaco al 1%) y el material se purificó de nuevo por cromatografía (acetato de etilo al 0-25% en pentano), produciendo un aceite amarillo oscuro (250 mg).

¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,25 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,95-6,05 (m, 1H), 5,25 (dd, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 1,97 (s a, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,30 (s, 6H) ppm.

MS (electronebulización): m/z 328 [M+H]⁺, 655 [2M+H]⁺.

15 Preparación 81

4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-1-naftaldehído



20

25

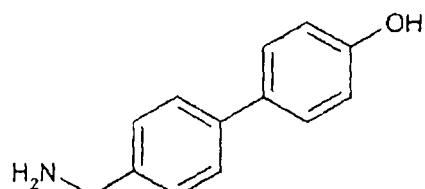
30

Se agitaron 4-hidroxinaftaleno-1-carbaldehído (2,00 g, 11,63 mmol), cloruro de *terc*-butildimetsilsililo (1,93 g, 12,80 mmol), imidazol (983 mg, 15,12 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (4 mg) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a TA durante 20 h. El disolvente se retiró y la mezcla se suspendió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (20 ml).
35 La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El disolvente se retiró dejando el producto en forma de un aceite pardo que solidificó tras el reposo.

¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10,21 (s, 1H), 9,30 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,36 (s, 6H).

Preparación 82

Clorhidrato de 4'-(aminometil)bifenil-4-ol



50

55

Una solución de 4'-hidroxibifenil-4-carbonitrilo (10,0 g, 51,2 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se trató con una solución de díborano (1 M en tetrahidrofurano, 102 ml, 102 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se trató con ácido clorhídrico (6 N, 200 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. Los disolventes se retiraron, se disolvieron en metanol y después se añadieron a una columna fuerte de intercambio de cationes (metanol y después amoniaco 1 M en metanol), produciendo un sólido cremoso. El sólido se recogió en ácido clorhídrico 1 M en metanol y después de la retirada de los disolventes se obtuvo un sólido amarillo (3,8 g).

65

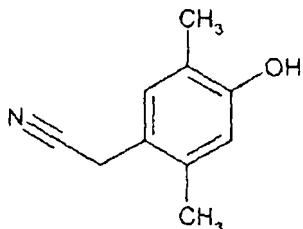
¹H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,62 (d, 2H), 7,44-7,46 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 4,15 (s, 2H) ppm.

ES 2 291 882 T3

Preparación 83

(4-Hidroxi-2,5-dimetilfenil)acetonitrilo

5



10

15 Una solución de (4-metoxi-2,5-dimetilfenil)acetonitrilo (0,5 g, 2,9 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a -80°C y se trató con una solución de tribromuro de boro en diclorometano (14,3 ml de una solución 1 M, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos más y después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (20 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío, dando un sólido pardo pálido. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (1:4 cambiando a 1:2) dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,28 g).

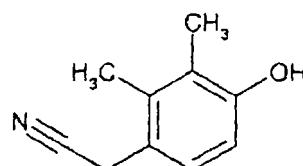
20 25 ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,13 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,98 (s, 1H) ppm.

25 MS (electronebulización): m/z 160 [M-H]⁻.

Preparación 84

(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo

30 35



40

40 Se preparó a partir de (4-metoxi-2,3-dimetilfenil)acetonitrilo usando el procedimiento de la preparación 83, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

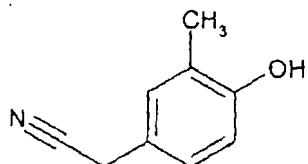
45 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,20 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,91 (s a, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,03 (d, 1H) ppm.

50 MS (electronebulización): m/z 160 [M-H]⁻.

Preparación 85

(4-hidroxi-3-metilfenil)acetonitrilo

55



60

60 Se preparó a partir de (4-metoxi-3-metilfenil)acetonitrilo usando el procedimiento de la preparación 83, dando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

65 ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,25 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,98 (s a, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,07 (s, 1H) ppm.

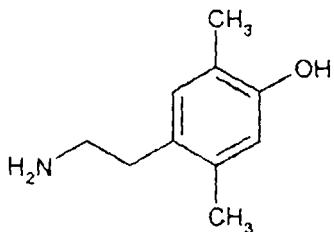
MS (electronebulización): m/z 146 [M-H]⁻.

ES 2 291 882 T3

Preparación 86

4-(2-aminoetil)-2,5-dimetilfenol

5



15 Una solución del nitrilo de la preparación 83 (0,28 g, 1,74 mmol) en etanol (15 ml) se hidrogenó a 413,685 kPa (60 psi) sobre Níquel Raney (0,1 g, al 50% p/p) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna fuerte de intercambio de cationes eluyendo las impurezas no básicas con metanol y después con amoniaco 1 M en metanol, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,11 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H) ppm.

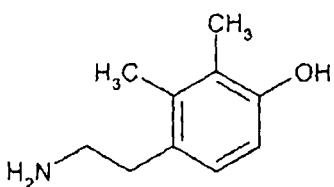
25

MS (electronebulización): m/z 166 [M+H]⁺.

Preparación 87

4-(2-aminoetil)-2,3-dimetilfenol

30



40 Se preparó a partir del nitrilo de la preparación 84 usando el procedimiento de la preparación 86, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,12 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,68-2,75 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 6,78 (d, 1H) ppm.

45

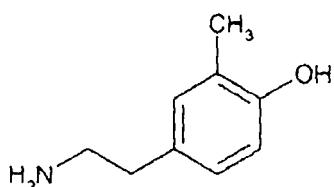
MS (electronebulización): m/z 166 [M+H]⁺.

Preparación 88

50

4-(2-aminoetil)-2-metilfenol

55



60

Se preparó a partir del nitrilo de la preparación 85 usando el procedimiento de la preparación 86, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

65

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,15 (s, 3H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H) ppm.

MS (electronebulización): m/z 152 [M+H]⁺.

ES 2 291 882 T3

Actividad in vitro de los compuestos de fórmula (1)

La capacidad de los compuestos de fórmula (1) para actuar como potentes agonistas β_2 , mediando por lo tanto la relajación del músculo liso, puede determinarse por la medición del efecto de la estimulación de receptores beta-2 adrenérgicos sobre la contracción estimulada por campo eléctrico de tiras de tráquea de cobaya.

Tráquea de cobaya

Se sacrifican cobayas Dunkin-Hartley macho (475-525 g) por asfixia con CO₂, se les extrae la sangre de la arteria femoral y se aísla la traquea. Se obtienen cuatro preparaciones de cada animal, comenzando la disección inmediatamente debajo de la laringe y cogiendo 2,5 cm de la longitud de la tráquea. La pieza de tráquea se abre cortando el cartílago opuesto al músculo traquealis, y después se cortan secciones transversales con una anchura de 3-4 anillos de cartílago. Las preparaciones de tiras resultantes se suspenden en 5 ml de baños de órganos usando hilos de algodón atados a las bandas superior e inferior de cartílago. Las tiras se equilibran, destensadas, durante 20 minutos en un tampón de Krebs Ringer modificado (Sigma K0507) que contiene Indometacina 3 μ M (Sigma I7378), Guanetidina 10 μ M (Sigma G8520) y Atenolol 10 μ M (Sigma A7655), se calientan a 37°C y se gasifican con O₂ al 95%/CO₂ al 5%, antes de aplicar una tensión inicial de 1 g. Las preparaciones se dejan equilibrar durante 30-45 minutos más, tiempo durante el cual se vuelven a tensar (hasta 1 g) dos veces en intervalos de 15 minutos. Los cambios en la tensión se registran y se controlan mediante transductores isométricos convencionales acoplados a un sistema de recogida de datos (diseñado por encargo en Pfizer). Después del equilibrio de tensado, los tejidos se someten a estimulación por campo eléctrico (EFS) usando los siguientes parámetros: series de 10 s cada 2 minutos, una anchura de impulso de 0,1 ms, 10 Hz y un voltaje máximo (25 voltios) continuamente a lo largo de la duración del experimento. La EFS de nervios colinérgicos postganglionares en la tráquea produce contracciones monofásicas del músculo liso y se registra la altura de la contracción. Los baños de órganos se someten a una perfusión constante con tampón de Krebs Ringer descrito anteriormente mediante un sistema de bomba peristáltica (caudal de la bomba de 7,5 ml/minuto) a lo largo del experimento, con la excepción de que cuando se añade un agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención, la bomba entonces se detiene durante el tiempo de la dosificación acumulativa al baño y se vuelve a iniciar después de que se haya alcanzado una respuesta máxima para el período de eliminación.

30

Protocolo experimental para evaluar la potencia y la eficacia

Después del equilibrio hasta EFS, la bomba peristáltica se detiene y las preparaciones se “ceban” con una sola dosis de Isoprenalina 300 nM (Sigma I5627) para establecer una respuesta máxima en términos de inhibición de la respuesta contráctil a la EFS. Después, la isoprenalina se retira por lavado durante un período de tiempo de 40 minutos. Después del cebado y de la recuperación del lavado, se realiza una curva patrón para isoprenalina en todos los tejidos (Curva de isoprenalina I) mediante una adición cumulativa de un bolo al baño usando incrementos semilogarítmicos en la concentración. El intervalo de concentraciones usado es de 1^{e-9} a 1^{e-3}/3^{e-6} M. Al final de la curva de isoprenalina, las preparaciones se vuelven a lavar durante 40 minutos antes de comenzar una segunda curva, para esoprenalina (como control interno) o para un agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención. Las respuestas del agonista beta-2 se expresan como porcentaje de inhibición de la respuesta a la EFS. Los datos para el agonista beta-2 se normalizan expresando la inhibición como un porcentaje de la inhibición máxima inducida por isoprenalina en la curva 1. El valor de CE₅₀ para el agonista beta-2 de acuerdo con la presente invención se refiere a la concentración de compuestos requerida para producir el efecto semimáximo. Después, los datos para los agonistas beta-2 de acuerdo con la presente invención se expresan como potencia relativa para isoprenalina definida por la relación (CE₅₀ del agonista beta-2)/(CE₅₀ de isoprenalina).

50 *Confirmación de la actividad funcional mediada por beta-2*

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

De esta forma, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención que se han ensayado muestran una potencia relativa para isoprenalina que está comprendida entre 0,01 y 10,0.

60 De acuerdo con otra alternativa, la potencia agonista para el receptor β_2 de los compuestos de fórmula (1) también puede determinarse mediante la medición de la concentración del compuesto de acuerdo con la presente invención requerida para producir un efecto semimáximo (CE₅₀) para el receptor β_2 .

65

ES 2 291 882 T3

Preparación del Compuesto

Se diluye una solución madre en DMSO (dimetilsulfóxido) 10 mM/al 100% del compuesto hasta una dosis máxima requerida en DMSO al 4%. Esta dosis máxima se usa para construir una curva de dilución semilogarítmica de 10 puntos, todo en DMSO al 4%. La isoprenalina (Sigma, I-5627) se usó como patrón en cada experimento y para los pocillos de control en cada placa. Los datos se expresaron como porcentaje de respuesta de isoprenalina.

Cultivo Celular

Se cultivaron células CHO (ovario de hámster chino) que expresan de forma recombinante el receptor $\beta 2$ adrenérgico humano (de Kobilka y col., PNAS 84: 46-50, 1987 y Bouvier y col., Mol Pharmacol 33:133-139 1988 CHOh $\beta 2$) en MEM de Dulbecco/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) suplementado con suero bovino fetal al 10% (Sigma, F4135, lote 90K8404 Exp 09/04), glutamina 2 mM (Sigma, G7513), 500 μ g/ml de geneticina (Sigma, G7034) y 10 μ g/ml de puromicina (Sigma, P8833). Las células se sembraron para dar una confluencia de aproximadamente el 90% para el ensayo.

Procedimiento de Ensayo

Se transfirieron 25 μ l/pocillo de cada dosis de compuesto en un cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B), con DMSO al 1% como controles basales e Isoprenalina 100 nM como controles máximos. Esto se diluyó 1:2 por la adición de 25 μ l/pocillo de PBS. Las células se trisnizaron (0,25% de Sigma, T4049), se lavaron con PBS (Gibco, 14040-174) y se resuspendieron en tampón de estimulación (NEN, SMP004B) para dar 1x10⁶ células/ml de CHOhB2. Los compuestos se incubaron con 50 μ l/pocillo de células durante 1 hora. Después, las células se lisaron por la adición de 100 μ l/pocillo de tampón de detección (NEN, SMP004B) que contenía 0,18 μ Ci/ml de ¹²⁵I-AMPc (NEN, NEX-130) y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas más. La cantidad de ¹²⁵I-AMPc unido al Flashplate® se cuantificó usando un Topcount NXT (Packard), con eficacia de recuento normal durante 1 minuto. Los datos de dosis-respuesta se expresaron como porcentaje de actividad de isoprenalina y se ajustaron usando un ajuste sigmoideo de cuatro parámetros.

Los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1 a 27 muestran una CE₅₀ de AMPc $\beta 2$ comprendida entre 0,01 nM y 4 nM.

35

40

45

50

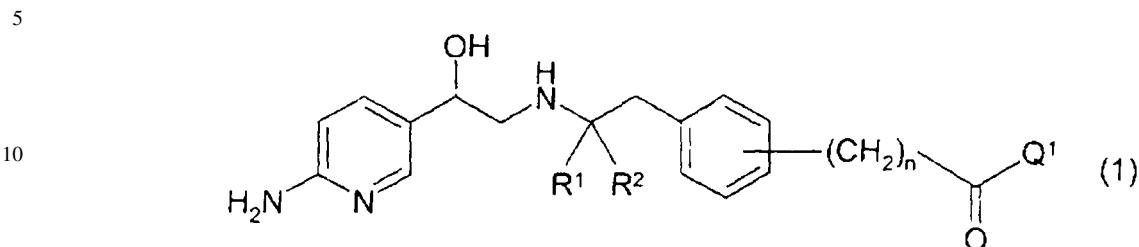
55

60

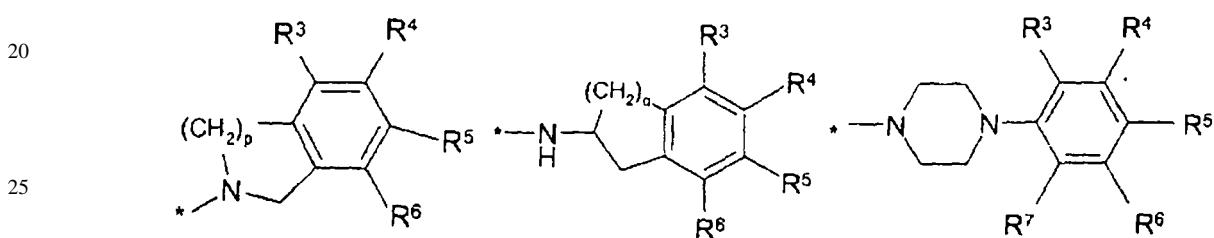
65

REIVINDICACIONES

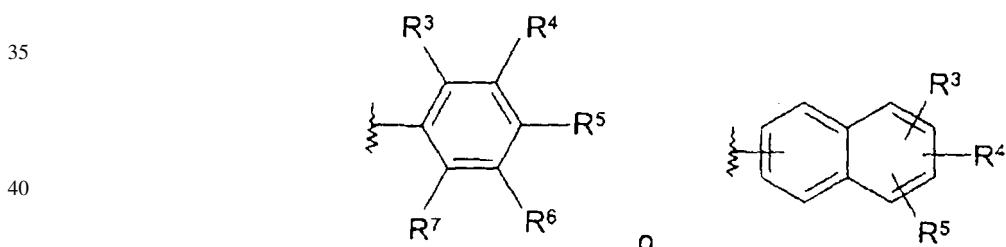
1. Un compuesto de fórmula:



15 en la que el grupo $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ está en la posición meta o para, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₄, n es 0, 1 ó 2 y Q^1 es un grupo seleccionado entre:



30 y un grupo *-NR-Q²-A, donde p es 1, 2 ó 3, q es 1 ó 2, Q² es un enlace directo o un alquíleno C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH, R es H, alquilo C₁-C₄ o fenilo opcionalmente sustituido con OH y A es cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho cicloalquilo opcionalmente unido mediante uno o más átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotiopiranilo, piridilo o un grupo seleccionado entre:



45 donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, SR⁹, halo, CF₃, OCF₃, (CH₂)_mCOOR⁹, SO₂NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NHCOR⁸, SO₂-alquilo (C₁-C₄) y fenilo opcionalmente sustituido con hidroxi o hidroxi-alquilo (C₁-C₄);

50 donde m es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2 y R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o alquilo C₁-C₄ y el * representa el punto de unión al grupo carbonilo;

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 1 ó 2 y Q¹ es *-NH-Q²-A, donde Q² es un alquíleno C₁-C₄ y A es un grupo



donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido en la reivindicación 1.

ES 2 291 882 T3

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOR⁹, SO₂NR⁹R¹⁰, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H,

5 donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂, con la condición de que al menos 3 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q¹ es un grupo *-NH-Q²-A, donde Q² es un alquieno C₁-C₄ y A es piridin-2-ilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Q² se selecciona entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- y -CH(CH₃)-.

20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Q² es -CH₂-.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 1 ó 2 y Q¹ es



donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, SR⁹, halo, CF₃, OCF₃, COOR⁹, SO₂NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NHCOR⁸, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁶ sean iguales a H;

35 donde R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H y OR⁹, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁶ sean iguales a H;

40 donde R⁹ se selecciona entre H o alquilo C₁-C₄.

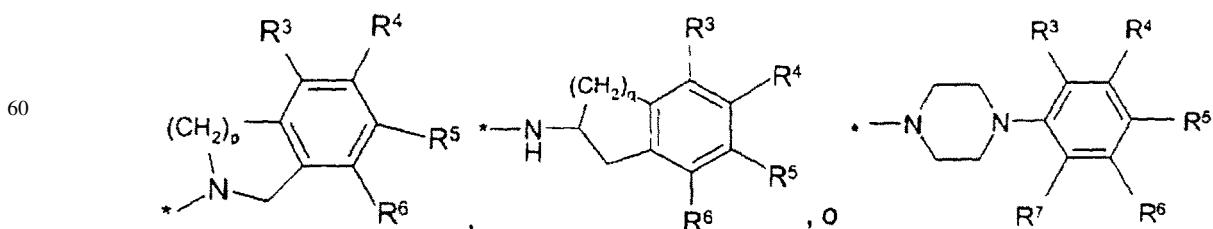
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q¹ es



50 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde n es 1.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R¹ es H y R² es CH₃ o R¹ y R² son CH₃.

55 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0 ó 1 y Q¹ es un grupo de fórmula:

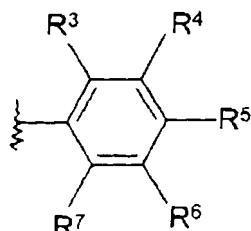


donde p es 2 ó 3, q es 2 y R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H y OH, con la condición de que al menos uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es OH.

ES 2 291 882 T3

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 0 ó 1, R¹ es H o alquilo C₁-C₄, R² es alquilo C₁-C₄, y Q¹ es un grupo *-NR-Q²-A, donde A es de fórmula:

5



10

donde R, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido en la reivindicación 1.

15

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde R¹ es H y R² es CH₃ o R¹ y R² son ambos CH₃.

20

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 y 16, donde R se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃ y fenilo sustituido con OH.

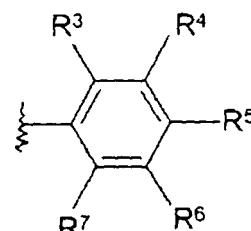
20

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, donde Q² es un enlace directo o se selecciona entre -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -CH₂-C(CH₃)₂- y -CH₂-CH(OH)-.

25

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, donde A es un grupo de fórmula:

30



35

donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo C₁-C₄, OR⁹, Cl, F, CF₃, COOR⁹, SO₂-alquilo (C₁-C₄), y fenilo sustituido con OH o hidroxialquilo (C₁-C₄), con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H, y R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H o alquilo C₁-C₄.

40

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, CH₃, C(CH₃)₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, COOCH₃, SO₂-CH₂CH₃ y fenilo sustituido con OH o con -CH₂-OH, con la condición de que al menos 2 de R³ a R⁷ sean iguales a H.

45

21. El estereoisómero (R,R) de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

50

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el grupo (CH₂)_n-C(=O)Q¹ está en la posición meta.

55

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo compuesto por:

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-bencil-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(2-etoxy-bencil)-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3-fenil-propil)-acetamida,

60

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-fenetil-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida,

65

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-indan-2-il-acetamida,

2-(3-{(2R)-2-[{(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-N-(3,4-dicloro-bencil)-acetamida,

ES 2 291 882 T3

2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-acetamida,
5 2-(4-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(3-metoxi-bencil)-acetamida,
2-(4-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(2,6-dimetoxi-bencil)-acetamida,
10 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(4-sulfamoil-bencil)-acetamida,
2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(2-etoxi-bencil)-acetamida,
15 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-indan-2-il-acetamida,
2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-bencil-acetamida,
20 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-fenetil-acetamida,
2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(3-fenil-propil)-acetamida,
25 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(3,5-dicloro-bencil)-acetamida,
2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(3,4-dimetil-bencil)-acetamida,
30 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-fenil)-*N*-(3,4-dicloro-bencil)-acetamida,
2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(2-fluoro-5-trifluorometil)-bencil)-acetamida,
35 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(3-trifluorometoxi-bencil)-acetamida,
2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-acetamida,
40 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-acetamida,
(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(4-trifluorometoxi-bencil)-acetamida,
45 2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-acetamida,
2-(3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-(5-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-acetamida,
50 2-(3-{(2*R*)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida,
2-(3-{(2*R*)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida,
55 2-(3-{(2*R*)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-3-ilmetil)acetamida,
2-(3-{(2*R*)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4'-hidroxibifenil-4-ilmetil)acetamida,
60 2-(3-{(2*R*)-2-[2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}fenil)-*N*-(4-hidroxinaftalen-1-ilmetil)acetamida,
3-{2-[*(2R)*-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-(4-hidroxibifenil-3-ilmetil)benzamida,
65 3-{(2*R*)-2-[2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etilamino]-2-metil-propil}-*N*-[2-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-propil]-benzamida,

ES 2 291 882 T3

- 3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida;
- 5 3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)etil]benzamida;
- 10 3-{2-[*(2R)*-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietilamino]-2-metilpropil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2-metilfenil)etil]benzamida,
- 15 3-{*(2R)*-2-[*(2R)*-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietilamino]propil}-*N*-[2-(4-hidroxi-2,5-dimetilfenil)etil]benzamida,
- 20 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)acetamida,
- 25 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-hidroxi-fenil)acetamida,
- 30 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil)acetamida,
- 35 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(2-hidroxi-5-metil-fenil)acetamida,
- 40 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)acetamida,
- 45 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-*N*-acetamida,
- 50 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-ethyl-*N*-(3-hidroxi-fenil)acetamida,
- 55 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)etil]acetamida,
- 60 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-{[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]metil}acetamida,
- 65 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)acetamida,
- 70 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[(3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida,
- 75 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida,
- 80 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(2-cloro-5-hidroxi-bencil)-*N*-ethylacetamida,
- 85 2-[3-(2-{[(2*R*)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]acetamida,

ES 2 291 882 T3

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[3-hidroxi-5-(trifluoro-metil)bencil]-*N*-metilacetamida,

5 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)-*N*-etilacetamida,

10 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)acetamida,

15 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[2-(2-hidroxifenil)etil]acetamida,

20 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-bencil-*N*-(4-hidroxifenil)acetamida,

25 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[2-(4-hidroxifenil)-etil]acetamida,

30 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(4-hidroxibencil)acetamida,

35 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(2-hidroxibencil)acetamida,

40 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-hidroxibencil)acetamida,

45 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]acetamida,

50 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(5-*terc*-butil-2-hidroxi-fenil)acetamida,

55 2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}-2-metil-propil)fenil]-*N*-(3-hidroxi-4-metil-fenil)acetamida,

60 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-*N*-[2-(4-hidroxifenil)etil]acetamida,

65 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-(4-hidroxibencil)acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-(2-hidroxibencil)acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-(3-hidroxibencil)acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-[2-(3-hidroxifenil)etil]acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-(5-*terc*-butil-2-hidroxi-fenil)acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-(3-hidroxi-4-metil-fenil)acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)acetamida,

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-*N*-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)acetamida,

ES 2 291 882 T3

- 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]acetamida,
- 5 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)acetamida,
- 10 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)acetamida,
- 15 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etyl]-N-metil-acetamida,
- 20 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[2-(3-etoxi-4-hidroxi-fenil)etyl]acetamida,
- 25 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)etyl]acetamida,
- 30 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-etyl-N-[2-(4-hidroxifenil)etyl]acetamida,
- 35 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaf-talen-1-il)acetamida,
- 40 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]acetamida,
- 45 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)metil]acetamida,
- 50 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(2,4-dicloro-6-hidroxi-bencil)acetamida,
- 55 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[(3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida,
- 60 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]acetamida,
- 65 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-[3-hidroxi-5-(trifluoro-metil)bencil]-N-metilacetamida,
- 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxibencil)-N-etylacetamida,
- 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(3-cloro-5-hidroxibencil)acetamida,
- 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxi-etyl]amino}propil)fenil]-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)acetamida,

ES 2 291 882 T3

2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)fenil]-N-(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)acetamida,

5 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxibencil)benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(2-hidroxibencil)benzamida,

10 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-(4-hidroxi-3,5-metoxifenil)etil]benzamida,

15 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxi-4-metil-fenil)benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)etil]benzamida,

20 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxi-4-metoxifenil)benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida,

25 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil)benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]benzamida,

30 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)benzamida,

35 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(4-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-metilbenzamida,

40 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(2-hidroxibencil)-N-metilbenzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)benzamida,

45 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-(2-hidroxifenil)etil]benzamida,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-(3-etoxy-4-hidroxifenil)etil]benzamida,

50 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil]benzamida,

2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol,

3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]-benzamida,

60 3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}-2-metil-propil)-N-[(3'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)-N-(5-cloro-2-hidroxi-bencil)benzamida,

65 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)-N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-N-metilbenzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)-N-(2-hidroxibencil)-N-metilbenzamida,

ES 2 291 882 T3

- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(3-etoxi-4-hidroxifenil)etil]benzamida,
- 5 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etil]benzamida,
- 2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-8-ol,
- 10 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-etil-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-cloro-4-hidroxi-bencil)-N-etilbenzamida,
- 15 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)benzamida,
- 2-{4-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxietil]amino}propil)benzoil]piperazin-1-il}fenol,
- 20 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxifenil)benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[4-(4-hidroxifenil)butil]benzamida,
- 25 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-{[4'-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-3-il]metil}benzamida,
- 30 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2,4-dicloro-6-hidroxibencil)benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(3-fluoro-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)metil]benzamida,
- 35 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)metil]benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-etilbenzamida,
- 40 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(2'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-2-il)metil]benzamida,
- 45 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[3-hidroxi-5-(trifluoro-metil)bencil]-N-metilbenzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)-N-etilbenzamida,
- 50 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-cloro-5-hidroxi-bencil)benzamida,
- 55 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)metil]benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxi-3,5-dimetilbencil)benzamida,
- 60 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3,5-dicloro-2-hidroxibencil)benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(2-hidroxifenil)-etil]benzamida,
- 65 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxifenil)benzamida,
- 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)benzamida,

ES 2 291 882 T3

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[5-(etilsulfonil)-2-hidroxifenil]benzamida,

5 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-hidroxi-5-metil-fenil)benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxi-2-metil-fenil)benzamida,

10 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(4-hidroxibencil)benzamida,

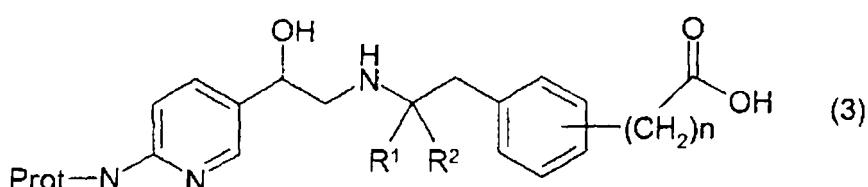
15 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(2-hidroxibencil)benzamida,

3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-(3-hidroxibencil)benzamida, y

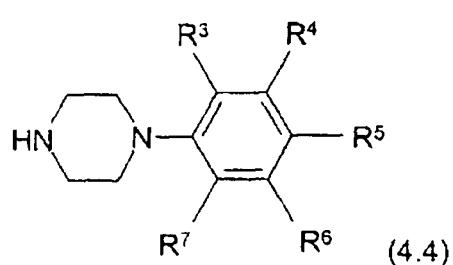
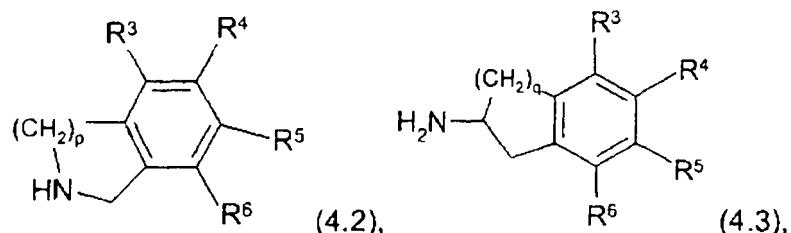
15 3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-aminopiridin-3-il)-2-hidroxietil]-amino}propil)-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]benzamida.

24. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal farmacéuticamente aceptable y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones
20 isotópicas del mismo que se **caracteriza** por comprender la siguiente etapa de

(a) acoplar un ácido de fórmula (3):



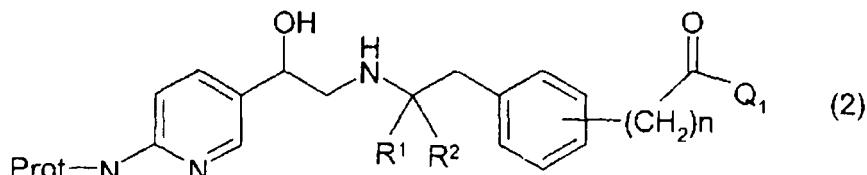
35 donde Prot es un grupo protector y R¹, R² y n son como se han definido en la reivindicación 1, con una amina de fórmula NRH-Q²-A (4.1),



en la que p, q, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se han definido en la reivindicación 1, y

ES 2 291 882 T3

(b) retirar el grupo protector “Prot” del compuesto de fórmula (2)



para obtener el derivado de 2-amino-piridina de fórmula (1),

(3) aislar dicho compuesto de fórmula (1).

15 25. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con excipientes y/o aditivos habituales farmacéuticamente inocuos.

20 26. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal, y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables del mismo o composición del mismo, para usar como un medicamento.

25 27. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal, y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables del mismo o composición del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que está implicado el receptor β_2 .

30 28. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal, y/o isómeros, tautómeros, solvatos o variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables del mismo o composición del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por:

- 35 • asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por asma atópico, asma no atópico, asma alérgico, asma bronquial atópico mediado por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadero, asma intrínseco provocado por trastornos patofisiológicos, asma extrínseco provocado por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópico, asma bronquítico, asma enfisematoso, asma inducido por el ejercicio, asma inducido por alergenos, asma inducido por aire frío, asma ocupacional, asma infeccioso provocado por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma no alérgico, asma incipiente, síndrome de sibilancia en niños y bronquiolitis,
- 40 • broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema.
- 45 • enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es miembro del grupo compuesto por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o dispnea asociada o no asociada con COPD, COPD que se **caracteriza** por una obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consiguiente a otra terapia de fármaco y enfermedades de las vías respiratorias que se asocian con hipertensión pulmonar,
- 50 • bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis cruposa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis de estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular,
- 55 • lesión pulmonar aguda,
- 60 • bronquiectasis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasis que es un miembro seleccionado entre el grupo compuesto por bronquiectasis cilíndrica, bronquiectasis saculada, bronquiectasis fusiforme, bronquiectasis capilar, bronquiectasis cística, bronquiectasis seca y bronquiectasis folicular.

65 29. El uso de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo como se ha descrito en la reivindicación 28.

ES 2 291 882 T3

30. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 con otros agentes terapéuticos seleccionados entre:

- (a) inhibidores de 5-lipooxygenasa (5-LO) o antagonistas de proteínas activantes de 5-lipooxygenasa (FLAP),
5
- (b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
- (c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,
- 10 (d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de los α₁- y α₂- adrenoceptores para uso descongestionante,
- (e) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos,
- 15 (f) inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (g) teofilina,
- 20 (h) cromoglicato sódico,
- (i) inhibidores de COX , inhibidores de COX-1 o COX-2 tanto selectivos como no selectivos (NSAID),
- (j) glucocorticoesteroideos orales e inhalados,
- 25 (k) anticuerpos monoclonales activos frente a entidades inflamatorias endógenas,
- (l) agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF-α),
- (m) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,
- 30 (n) antagonistas del receptor de quinina-B₁- y B₂,
- (o) agentes inmunosupresores,
- (p) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- 35 (q) antagonistas del receptor de taququinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- (r) inhibidores de elastasa,
- 40 (s) agonistas del receptor de adenosina A2a,
- (t) inhibidores de uroquinasa,
- (u) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo agonistas D2,
- 45 (v) moduladores de la ruta de NF_κβ, por ejemplo, inhibidores IKK,
- (w) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o anti-tusivos, y
- 50 (x) antibióticos.

55

60

65