



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 15 492 T2 2008.04.24**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 554 264 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 15 492.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/11648**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 795 793.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/037807**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.10.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.05.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.07.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **08.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 319/20 (2006.01)**

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0224494 22.10.2002 GB

0224498 22.10.2002 GB

(73) Patentinhaber:

Glaxo Group Ltd., Greenford, Middlesex, GB

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITL, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**COE, Diane Mary, Stevenage, Hertfordshire SG1
2NY, GB; GUNTRIP, Stephen Barry, Stevenage,
Hertfordshire SG1 2NY, GB**

(54) Bezeichnung: **MEDIZINISCH VERWENDBARE ARYLETHANOLAMIN VERBINDUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

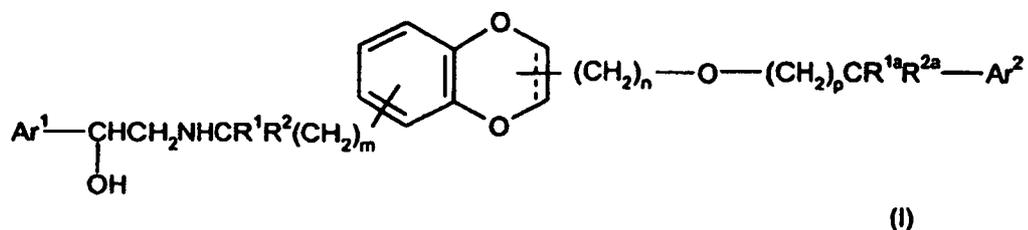
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Phenethanolamin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, Zusammensetzungen, die diese enthalten, und ihre Verwendung in der Medizin, insbesondere in der Prophylaxe und Behandlung von Atemwegserkrankungen.

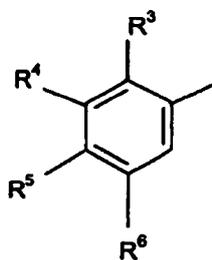
[0002] Bestimmte Phenethanolamin-Verbindungen sind auf dem Fachgebiet für ihre selektive stimulierende Wirkung bei β_2 -Adrenorezeptoren bekannt, und haben deshalb eine Nützlichkeit in der Behandlung von bronchialem Asthma und verwandten Störungen. Deshalb beschreibt GB 2 140 800 Phenethanolamin-Verbindungen, einschließlich 4-Hydroxy- α^1 -[[[6-(4-phenylbutoxy)hexyl]-amino]methyl]-1,3-benzoldimethanol-1-hydroxy-2-naphthalincarboxylat (Salmeterolxinafoat), das nun klinisch in der Behandlung von solchen medizinischen Zuständen verwendet wird.

[0003] Obwohl Salmeterol und die anderen kommerziell erhältlichen β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten effektive Bronchodilatoren sind, ist die Wirkungsdauer ca. 12 Stunden, wodurch zweimal tägliche Dosierung oft nötig wird. Es besteht daher der klinische Bedarf für Verbindungen mit potenter und selektiver stimulierender Wirkung bei β_2 -Adrenorezeptoren und einem vorteilhaften Wirkungsprofil.

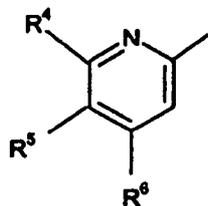
[0004] Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der Formel (I)



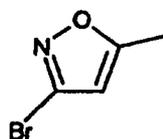
oder ein Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon, bereitgestellt, worin: Ar^1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus



(a)

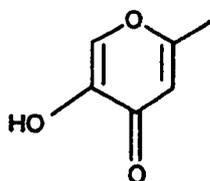


(b)



(c)

und



(d)

worin R^4 Wasserstoff, Halogen, $-(CH_2)_qOR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OC(O)R^9$ oder $OC(O)NR^7R^8$ darstellt,

und R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_{1-4} -Alkyl darstellt;

oder R^4 $-NHR^{10}$ darstellt, und R^3 und $-NHR^{10}$ zusammen einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden;

R^5 Wasserstoff, Halogen, $-OR^7$ oder $-NR^7R^8$ darstellt;

R^6 Wasserstoff, Halogen, Halogen- C_{1-4} -alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-OC(O)R^9$ oder $OC(O)NR^7R^8$ darstellt;

R^7 und R^8 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellen, oder R^7 und R^8 in den Gruppen $-NR^7R^8$,

-SO₂NR⁷R⁸ und -OC(O)NR⁷R⁸ unabhängig Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Stickstoff-haltigen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden;
 R⁹ eine Aryl-Gruppe (z.B. Phenyl- oder Naphthyl-Gruppe) darstellt, die unsubstittuiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus Halogen, C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder Halogen-C₁₋₄-alkyl; und
 q Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist;
 Ar² eine Gruppe ist:



worin

R¹¹ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogen, C₁₋₆-Halogenalkyl, XCO₂R¹⁶, -XC(O)NR¹⁵R¹⁶, -XNR¹⁴C(O)R¹⁵, -XNR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹⁶, -XNR¹⁴C(O)NC(O)NR¹⁵R¹⁶, -XNR¹⁴SO₂R¹⁵, -XSO₂NR¹⁷R¹⁸, XSR¹⁴, XSOR¹⁴, XSO₂R¹⁴, -XNR¹⁵R¹⁶, -XNR¹⁴C(O)OR¹⁵ oder XNR¹⁴SO₂NR¹⁵R¹⁶ ausgewählt ist, oder R¹¹ ausgewählt ist aus -X-Aryl, -X-Hetaryl oder -X-(Aryloxy), wobei jedes gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Halogenalkyl, Cyano, Nitro, CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁴C(O)R¹⁵, SR¹⁴, SOR¹⁴, -SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹⁷R¹⁸, -CO₂R¹⁶, -NR¹⁵R¹⁶ oder Hetaryl, das gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Halogenalkyl;

X -(CH₂)_r- oder C₂₋₆-Alkenylen ist;

r eine ganze Zahl von 0 bis 6, vorzugsweise 0 bis 4, ist;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Hetaryl(C₁₋₆-alkyl)- und Aryl(C₁₋₆-alkyl)- und R¹⁴ und R¹⁵ jeweils unabhängig gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Halogenalkyl, -NHC(O)(C₁₋₆-Alkyl), -SO₂(C₁₋₆-Alkyl), -SO₂(Aryl), -CO₂H und -CO₂(C₁₋₄-Alkyl), -NH₂, -NH(C₁₋₆-Alkyl), Aryl(C₁₋₆-alkyl)-, Aryl(C₂₋₆-alkenyl)-, Aryl(C₂₋₆-alkinyl)-, Hetaryl(C₁₋₆-alkyl)-, -NHSO₂-Aryl, -NH(Hetaryl-C₁₋₆-alkyl), -NHSO₂-Hetaryl, -NHSO₂(C₁₋₆-Alkyl), -NHC(O)Aryl oder -NHC(O)Hetaryl;

oder R¹⁴ und R¹⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Stickstoff-haltigen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden;

oder, wenn R¹¹ -XNR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹⁶ ist, R¹⁴ und R¹⁵ zusammen mit dem -NC(O)N-Teil der R¹-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, vorzugsweise einen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern, zum Beispiel einen Imidazolidin-Ring wie Imidazolidin-2,4-dion;

oder, wenn R¹¹ -XNR¹⁴C(O)OR¹⁵ ist, R¹⁴ und R¹⁵ zusammen mit dem -NC(O)O-Teil der R¹¹-Gruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, vorzugsweise einen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern, zum Beispiel einen Oxazolidin-Ring wie Oxazolidin-2,4-dion;

R¹⁶ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl;

oder, wenn R¹¹ -XC(O)NR¹⁵R¹⁶ oder -XNR¹⁴C(O)NR¹⁵R¹⁶ ist, R¹⁵ und R¹⁶ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Stickstoff-haltigen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden können;

R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Hetaryl(C₁₋₆-alkyl)- und Aryl(C₁₋₆-alkyl)-, oder R¹⁷ und R¹⁸ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Stickstoff-haltigen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden;

und R¹⁷ und R¹⁸ jeweils gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₁₋₆-Halogenalkyl;

R¹² ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Aryl, Aryl(C₁₋₆-alkyl)-, C₁₋₆-Halogenalkoxy und C₁₋₆-Halogenalkyl;

R¹³ ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halogen, Aryl, Aryl(C₁₋₆-alkyl)-, C₁₋₆-Halogenalkoxy und C₁₋₆-Halogenalkyl;

R¹ und R² unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C₁₋₄-Alkyl mit der Bedingung, daß die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in R¹ und R² nicht mehr als 4 ist;

eines von R^{1a} und R^{2a} ausgewählt ist aus Wasserstoff und C₁₋₄-Alkyl, und das andere von R^{1a} und R^{2a} Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl darstellt mit der Bedingung, daß die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in R^{1a} und R^{2a} nicht mehr als 4 ist;

m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist;

n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und

p Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist;

und --- eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt.

[0005] In einer besonderen Ausführungsform stellt die Erfindung eine wie hier definierte Verbindung der Formel (I) oder ein Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon bereit, worin R^{1a} und R^{2a} jeweils Wasserstoff darstellen;

und in der Ar^1 -Gruppe entweder:

R^4 Halogen, $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ oder $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ darstellt und R^3 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellt;

oder:

R^4 $-\text{NHR}^{10}$ darstellt, und R^3 und $-\text{NHR}^{10}$ zusammen einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden.

[0006] In den Verbindungen der Formel (I) wird die Ar^1 -Gruppe vorzugsweise aus den zuvor definierten Gruppen (a) und (b) ausgewählt. In den Gruppen (a) und (b), wenn R^4 Halogen darstellt, ist dieses vorzugsweise Chlor oder Fluor. R^7 und R^8 stellen vorzugsweise jeweils unabhängig Wasserstoff oder Methyl dar. R^9 stellt vorzugsweise substituiertes Phenyl dar. Die ganze Zahl q stellt vorzugsweise Null oder 1 dar. Daher stellt zum Beispiel $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^7$ vorzugsweise OH oder $-\text{CH}_2\text{OH}$ dar;

$\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ stellt vorzugsweise $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ dar;

$-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ stellt vorzugsweise $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ oder SO_2NHCH_3 dar;

NR^7R^8 stellt vorzugsweise $-\text{NH}_2$ dar;

$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ stellt vorzugsweise substituiertes Benzoyloxy dar, zum Beispiel $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-(p\text{-CH}_3)$; und

$-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ stellt vorzugsweise $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ dar.

[0007] Wenn R^4 NHR^{10} darstellt und zusammen mit R^3 einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bildet, dann stellt $-\text{NHR}^{10}-\text{R}^3$ vorzugsweise eine der folgenden Gruppe dar:

$-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^{19}$ -, worin R^{19} ein Alkyl-, Alkenyl- oder Alkyloxy-Rest ist;

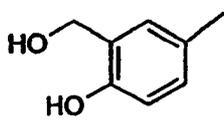
$-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ -, worin R^{20} ein Alkyloxy-Rest ist;

$-\text{NH}-\text{R}^{21}$ -, worin R^{21} ein Alkyl- oder Alkenyl-Rest ist, der gegebenenfalls mit COOR^{22} substituiert ist, worin R^{22} C_{1-4} -Alkyl ist; oder

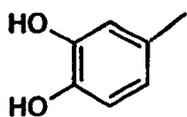
$\text{NH}-\text{CO}-\text{S}$ -;

worin die Alkyl- und Alkenyl-Gruppen und -Reste 1 oder 2 Kohlenstoffatome enthalten.

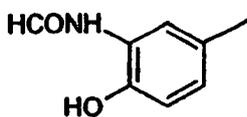
[0008] Besonders bevorzugte (a)- und (b)-Gruppen können aus den folgenden Gruppen (i) bis (xvi) ausgewählt werden:



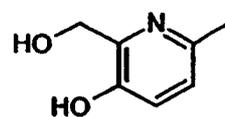
(i)



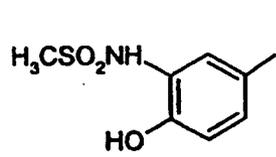
(ii)



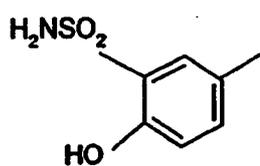
(iii)



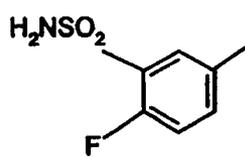
(iv)



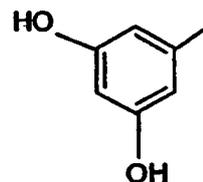
(v)



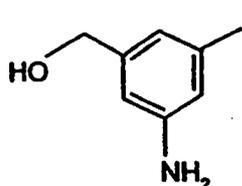
(vi)



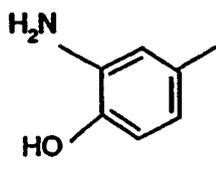
(vii)



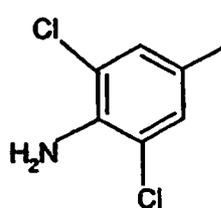
(viii)



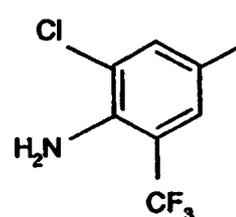
(ix)



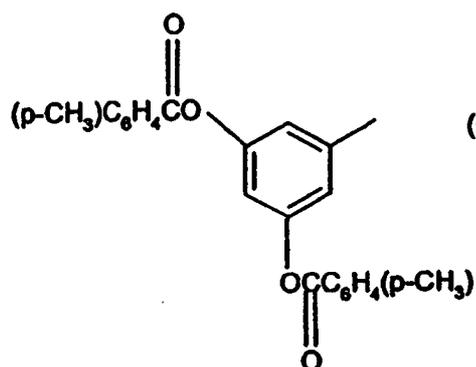
(x)



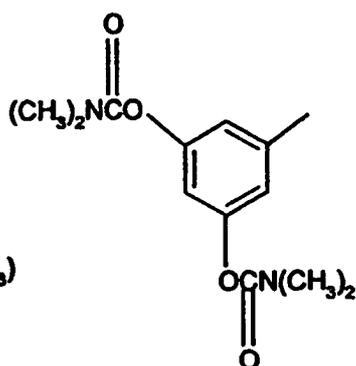
(xi)



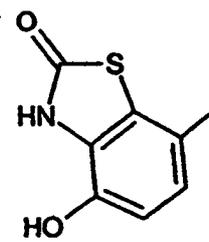
(xii)



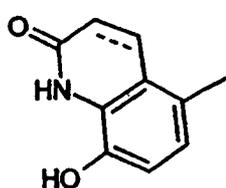
(xiii)



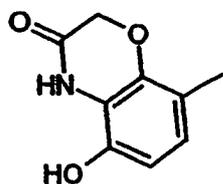
(xiv)



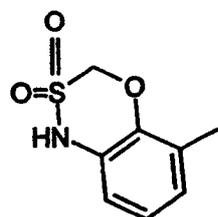
(xv)



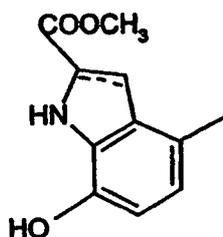
(xvi)



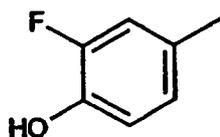
(xvii)



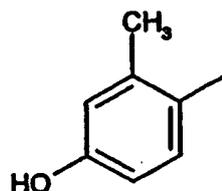
(xviii)



(xix)



(xx)



(xxi)

worin die gestrichelte Linie in (xv) eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt.

[0009] Am meisten bevorzugt stellt Ar^1 eine Gruppe (i) dar.

[0010] In den Verbindungen der Formel (I) wird die R^{11} -Gruppe in der Ar^2 -Gruppe geeigneterweise aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Halogen, $-NR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$, $-NR^{14}SO_2R^{15}$ und $XSO_2NR^{17}R^{18}$ ausgewählt, worin R^{14} bis R^{18} wie zuvor definiert sind, oder am geeignetsten, worin R^{14} Wasserstoff ist und R^{15} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl und Aryl, und gegebenenfalls wie zuvor beschrieben substituiert ist.

[0011] R^{11} kann ebenfalls geeigneterweise aus Cyano, $-CONR^{15}R^{16}$, SR^{14} , SOR^{14} und SO_2R^{14} ausgewählt sein, worin R^{14} , R^{15} und R^{16} wie zuvor definiert sind, oder am geeignetsten, worin R^{14} ausgewählt ist aus C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl und R^{15} und R^{16} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-6} -Alkyl.

[0012] In den Verbindungen der Formel (I) stellen R^{12} und R^{13} jeweils vorzugsweise Wasserstoff dar.

[0013] Wenn R^{11} Wasserstoff darstellt, können R^{12} und R^{13} geeigneterweise jeweils Halogen, z.B. Chlor, oder C_{1-6} -Alkyl, z.B. Methyl, darstellen.

[0014] In den Verbindungen der Formel (I) sind R^1 und R^2 vorzugsweise unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff und Methyl, besonders bevorzugt sind R^1 und R^2 beide Wasserstoff.

[0015] R^{1a} und R^{2a} sind vorzugsweise unabhängig ausgewählt aus Wasserstoff und Methyl, besonders bevorzugt sind R^{1a} und R^{2a} beide Wasserstoff.

[0016] In den Verbindungen der Formel (I) sind m und n geeigneterweise jeweils unabhängig 1 oder 2; p ist geeigneterweise Null oder 1.

[0017] In den Verbindungen der Formel (I) ist die R^{11} -Gruppe vorzugsweise an die meta-Position relativ zu der $O(CH_2)_pCR^{1a}R^{2a}$ -Verknüpfung gebunden.

[0018] In der Definition von X schließt der Begriff Alkenylen sowohl cis- als auch trans-Strukturen ein. Beispiele für geeignete Alkenylen-Gruppen schließen $-CH=CH-$ ein.

[0019] X stellt vorzugsweise $(CH_2)_r$, worin R 0, 1 oder 2 ist, oder C_2 -Alkenylen dar.

[0020] In den Verbindungen der Formel (I) kann eine Aryl-Gruppe oder ein Aryl-Rest zum Beispiel Phenyl oder Naphthyl sein.

[0021] In den Verbindungen der Formel (I) kann eine Hetaryl-Gruppe zum Beispiel Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, Piridazinyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Tetrahydrofuranyl, Oxazolyl, Thiazolyl oder Thiadiazolyl sein.

[0022] Es ist selbstverständlich, daß die vorliegende Erfindung alle Kombinationen von zuvor beschriebenen besonderen und bevorzugten Gruppen umfaßt.

[0023] Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen folgende ein:

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[2,6-Dichlorbenzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(h

ydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3S)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[(2-((3R)-3-[(pyridin-3-ylmethoxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]ethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(6-Chlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(5-Brompyridin-3-yl)methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzotrifluorid;
 3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzamid;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(3-(Cyclopentylthio)benzyl]oxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(3-(Cyclopentylsulfonyl)benzyl]oxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[(2-((3R)-3-[(5-[4-(methylsulfinyl)phenyl]pyridin-3-yl)methoxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]ethyl)phenol;
 N-((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]phenyl]harnstoff;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(4-Chlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(4-Fluorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(3,5-Dimethylbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[(2-((3R)-3-[(1-phenylethoxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]ethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[(2-((3R)-3-[(3-(methylsulfonyl)benzyl]oxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]ethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(3-(2,6-Dichlorphenyl)propoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzolsulfonamid;
 6-[[2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl];
 N-(5-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl)methansulfonamid;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-fluorphenol;
 4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-3-methylphenol;
 (1R)-1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-[(2-((3R)-3-[(benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]ethanol;
 5-((1R)-2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenylformamid;
 und Salze und Solvate davon.

[0024] Die Verbindungen der Formel (I) schließen ein asymmetrisches Zentrum ein, nämlich das Kohlenstoffatom der folgenden Gruppe:



[0025] Die vorliegende Erfindung schließt sowohl (S)- als auch (R)-Enantiomere entweder in einer im wesent-

lichen reinen Form oder in jedweden Verhältnissen gemischer ein. Vorzugsweise sind die Verbindungen der Erfindung in der Form von (R)-Enantiomeren.

[0026] Gleichsam, worin R¹ und R² unterschiedliche Gruppen sind, oder worin R^{1a} und R^{2a} unterschiedliche Gruppen sind, ist das Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, ein asymmetrisches Zentrum, und die vorliegende Erfindung schließt sowohl (S)- als auch (R)-Enantiomere in diesem Zentrum entweder in einer im wesentlichen reinen Form oder in jedweden Verhältnissen gemischer ein.

[0027] Des weiteren, wenn --- eine Einfachbindung darstellt, wird das Kohlenstoffatom im Benzodioxan-Ring, an das der $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ Rest gebunden ist, ein weiteres asymmetrisches Zentrum darstellen, und die vorliegende Erfindung schließt sowohl (S)- als auch (R)-Enantiomere in diesem Zentrum entweder in einer im wesentlichen reinen Form oder in jedweden Verhältnissen gemischer ein.

[0028] Daher schließen die Verbindungen der Formel (I) alle Enantiomere und Diastereoisomere als auch die in jedweden Verhältnissen vorliegenden Gemische davon ein.

[0029] Salze und Solvate der Verbindungen der Formel (I), die zur Verwendung in der Medizin geeignet sind, sind solche, worin das Gegenion oder das assoziierte Lösungsmittel pharmazeutisch annehmbar ist. Jedoch sind Salze und Solvate mit nicht-pharmazeutisch annehmbaren Gegenionen oder assoziierten Lösungsmitteln innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen, zum Beispiel zur Verwendung als Zwischenstufen in der Herstellung anderer Verbindungen der Formel (I) und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate.

[0030] Geeignete erfindungsgemäße Salze schließen solche ein, die mit sowohl organischen als auch anorganischen Säuren oder Basen gebildet werden.

[0031] Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze schließen solche ein, die aus Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Pyruvinsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Triphenylessigsäure, Sulfaminsäure, Sulfanilsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Oxalessigsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Arylsulfonsäure (zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure), Salicylsäure, Glutarsäure, Gluconsäure, Tricarballylsäure, Cinnaminsäure, substituierter Cinnaminsäure (zum Beispiel Phenyl-, Methyl-, Methoxy- oder Halogensubstituierter Cinnaminsäure, einschließlic 4-Methyl- und 4-Methoxycinnaminsäure), Ascorbinsäure, Oleinsäure, Naphthoesäure, Hydroxynaphthoesäure (zum Beispiel 1- oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure), Naphthalinacrylsäure (zum Beispiel Naphthalin-2-acrylsäure), Benzoesäure, 4-Methoxybenzoesäure, 2- oder 4-Hydroxybenzoesäure, 4-Chlorbenzoesäure, 4-Phenylbenzoesäure, Benzolacrylsäure (zum Beispiel 1,4-Benzoldiacrylsäure) und Isethionsäure gebildet werden. Pharmazeutisch annehmbare Basensalze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie zum Beispiel solche aus Natrium und Kalium, Erdalkalimetallsalze, wie zum Beispiel solche aus Calcium und Magnesium, und Salze mit organischen Basen, wie zum Beispiel Dicyclohexylamin und N-Methyl-D-glucamin, ein.

[0032] Pharmazeutisch annehmbare Ester der Verbindungen der Formel (I) können eine Hydroxyl-Gruppe in ein C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₆-alkyl oder einen Aminosäureester umgewandelt haben.

[0033] Wie zuvor angemerkt, sind die Verbindungen der Formel (I) selektive β_2 -Adrenorezeptoragonisten wie unter Verwendung von funktioneller oder Reporteragen-Ablesung aus Zelllinien, die mit humanen beta-Adrenorezeptoren transfiziert sind, oder Membranen, die von diesen Zellen abstammen, wie nachfolgend beschrieben, gezeigt. Erfindungsgemäße Verbindungen haben ebenfalls das Potential eine lange Wirkungsdauer mit raschem Wirkungsbeginn zu kombinieren. Des weiteren haben bestimmte Verbindungen einen verbesserten therapeutischen Index in Tiermodellen relativ zu existierenden langwirkenden β_2 -Agonisten-Bronchodilatoren gezeigt. Als solche können Verbindungen der Erfindung für eine einmal tägliche Verabreichung geeignet sein.

[0034] Daher haben Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Solvate Verwendung in der Prophylaxe und Behandlung von klinischen Zuständen, für die ein selektiver β_2 -Adrenorezeptoragonist indiziert ist. Solche Zustände schließen Krankheiten, die mit reversibler Atemwegsblockierung assoziiert sind, wie zum Beispiel Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (z.B. chronische und obstruktive Bronchitis, Emphysem), Atemwegsinfektion und Erkrankung der oberen Atemwege ein.

[0035] Andere Zustände, die behandelt werden können, schließen Frühgeburt, Depression, kongestives Herzversagen, Hauterkrankungen (z.B. Entzündung, allergische, psoriatische und proliferative Hautkrankheiten), Zustände, bei denen das Erniedrigen des peptischen Säuregrads wünschenswert ist (z.B. peptische und gastrische Ulkusbildung) und Muskelschwunderkrankung ein.

[0036] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zur Verwendung in einem Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands in einem Säugetier bereit, wie zum Beispiel in einem Menschen, für das ein selektiver β_2 -Adrenorezeptoragonist indiziert ist, wobei das Verfahren die Verabreichung einer therapeutisch effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon umfaßt. Insbesondere sind sie an solch einem Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung einer Krankheit beteiligt, die mit reversibler Atemwegsblockade assoziiert ist, wie zum Beispiel Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Atemwegsinfektion oder Erkrankung der oberen Atemwege. In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung solch ein Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands bereit, der aus Frühgeburt, Depression, kongestivem Herzversagen, Hauterkrankungen (zum Beispiel Entzündung, allergische, psoriatische und proliferative Hauterkrankungen), Zuständen, bei denen das Erniedrigen des peptischen Säuregrads wünschenswert ist (z.B. peptische und gastrische Ulkusbildung) oder Muskelschwunderkrankung ausgewählt ist.

[0037] Als Alternative wird ebenfalls eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zur Verwendung in der medizinischen Therapie bereitgestellt, insbesondere zur Verwendung in der Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands in einem Säugetier, wie zum Beispiel in einem Menschen, für den ein selektiver β_2 -Adrenorezeptoragonist indiziert ist. Insbesondere wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zur Prophylaxe oder Behandlung einer Erkrankung bereitgestellt, die mit reversibler Atemwegsblockade assoziiert ist, wie zum Beispiel Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Atemwegsinfektion oder Erkrankung der oberen Atemwege. In einem weiteren Aspekt wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zur Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands bereitgestellt, der aus Frühgeburt, Depression, kongestivem Herzversagen, Hauterkrankungen (z.B. Entzündung, allergische, psoriatische und proliferative Hauterkrankungen), Zuständen, bei denen das Erniedrigen des peptischen Säuregrads wünschenswert ist (z.B. peptische und gastrische Ulkusbildung) oder Muskelschwunderkrankung ausgewählt ist.

[0038] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon in der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands bereit, für den ein selektiver β_2 -Adrenorezeptoragonist indiziert ist, zum Beispiel einer Krankheit, die mit reversibler Atemwegsblockade assoziiert ist, wie zum Beispiel Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Atemwegsinfektion oder Erkrankung der oberen Atemwege. In einem weiteren Aspekt wird eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon in der Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands bereitgestellt, der aus Frühgeburt, Depression, kongestivem Herzversagen, Hauterkrankungen (z.B. Entzündung, allergische, psoriatische und proliferative Hauterkrankungen), Zuständen, bei denen das Erniedrigen des peptischen Säuregrads wünschenswert ist (z.B. peptische und gastrische Ulkusbildung) und Muskelschwunderkrankung ausgewählt ist.

[0039] Die Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon, die benötigt wird, um einen therapeutischen Effekt zu erreichen, wird natürlich mit der jeweiligen Verbindung, dem Verabreichungsweg, dem zu behandelnden Subjekt und der jeweiligen zu behandelnden Störung oder Erkrankung variieren. Die Verbindungen der Erfindung können durch Inhalation bei einer Dosis von 0,0005 mg bis 10 mg, vorzugsweise 0,005 mg bis 0,5 mg, zum Beispiel 0,05 mg bis 0,5 mg, verabreicht werden. Der Dosisbereich für erwachsene Menschen ist im allgemeinen von 0,0005 mg bis 10 mg pro Tag und vorzugsweise von 0,01 mg bis 1 mg pro Tag, am meisten bevorzugt von 0,05 mg bis 0,5 mg pro Tag.

[0040] Während es für eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon möglich ist, alleine verabreicht zu werden, wird es bevorzugt es als eine pharmazeutische Formulierung darzubieten.

[0041] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ferner eine pharmazeutische Formulierung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und gegebenenfalls ein oder mehrere andere therapeuti-

sche Bestandteile umfaßt.

[0042] Nachfolgend bedeutet der Begriff "aktiver Bestandteil" eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon.

[0043] Die Formulierungen schließen solche ein, die für orale, parenterale (einschließlich subkutane, intradermale, intramuskuläre, intravenöse und intraartikuläre), Inhalation (einschließlich feine Partikelstäube und Nebel, die durch zahlreiche Arten an dosierten Druckaerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden), rektale und topische (einschließlich dermale, bukkale, sublinguale und intraokulare) Verabreichung geeignet sind, wenngleich der am bevorzugtesten Weg zum Beispiel vom Zustand und der Störung des Empfängers abhängen kann. Die Formulierungen können in geeigneter Weise in einer Einheitsdosierungsform vorliegen, und können durch jedes auf dem Gebiet der Pharmazie bekannte Verfahren hergestellt werden. Alle Verfahren schließen den Schritt des Zusammenbringens des aktiven Bestandteils mit dem Träger ein, der ein oder mehrere Nebenbestandteile ausmacht. Im allgemeinen werden die Formulierungen durch einheitliches und enges Zusammenbringen des aktiven Bestandteils mit Flüssigträgern oder feingetrennten Festträgern oder beidem und dann, falls notwendig, durch Formen des Produkts in die gewünschte Formulierung hergestellt.

[0044] Formulierungen der vorliegenden Erfindung, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Einheiten angeboten werden, wie zum Beispiel als Kapseln, Gelatinekapseln oder Tabletten, wobei jedes eine vorbestimmte Menge des aktiven Bestandteils enthält; als ein Pulver oder als Granalien; als eine Lösung oder Suspension in einer wäßrigen Flüssigkeit oder einer nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser-Flüssigemulsion oder eine Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion. Der aktive Bestandteil kann ebenfalls als ein Bolus, Elektuarium oder Paste angeboten werden.

[0045] Eine Tablette kann durch Verpressen oder Formen, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Nebenbestandteilen, hergestellt werden. Verpreßte Tabletten können durch Verpressen des aktiven Bestandteils in einer freifließenden Form, wie zum Beispiel einem Pulver oder Granalien, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden, gegebenenfalls vermischt mit einem Bindemittel, Schmiermittel, inerten Verdünnungsmittel, schmierenden, oberflächenaktiven oder dispergierenden Mittel. Geformte Tabletten können durch Formen eines Gemischs der pulverigen Verbindung, die mit einem inerten Flüssig-Verdünnungsmittel befeuchtet ist, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet oder eingekernt sein und können formuliert sein, um so eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des aktiven Bestandteils darin bereitzustellen.

[0046] Formulierungen für die parenterale Verabreichung schließen wäßrige und nicht-wäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe enthalten können, die die Formulierung isotonisch zum Blut des beabsichtigten Empfängers machen; und wäßrige und nicht-wäßrige sterile Suspensionen ein, die Suspendiermittel und Verdickungsmittel einschließen können. Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisbehältern vorliegen, zum Beispiel versiegelte Ampullen und Fläschchen, und können in einem gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zustand gelagert werden, der nur die Zugabe des sterilen Flüssigträgers, zum Beispiel Kochsalzlösung oder Wasser für Injektionszwecke (water-for-injection), direkt vor der Verwendung erfordert. Unvorbereitete Injektionslösungen und -suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granalien und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden.

[0047] Trockenpulverzusammensetzungen für die topische Übertragung in die Lunge durch Inhalation können zum Beispiel in Kapseln und Kartuschen aus zum Beispiel Gelatine, oder Zuggpflaster aus zum Beispiel beschichteter Aluminiumfolie zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator vorliegen. Pulvergemischformulierungen enthalten im allgemeinen ein Pulvergemisch für die Inhalation der Verbindung der Erfindung und eine geeignete Pulverbasis (Träger/Streckmittel/Exzipientensubstanz) wie Mono-, Di- oder Polysaccharide (z.B. Lactose oder Stärke). Die Verwendung von Lactose wird bevorzugt.

[0048] Jede Kapsel oder Kartusche kann im allgemeinen zwischen 20 µg bis 10 mg der Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem anderen therapeutisch wirksamen Bestandteil enthalten. Alternativ kann die Verbindung der Erfindung ohne Exzipienten angeboten werden. Die Verpackung der Formulierung kann für eine Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisübertragung geeignet sein. Im Falle einer Mehrfachdosisübertragung kann die Formulierung vordosiert sein (wie z.B. in Diskus, siehe GB 2242134, US-Patente 6,632,666, 5,860,419, 5,873,360 und 5,590,645 oder Diskhaler, siehe GB 2178965, 2129691 und 2169265, US-Patente 4,778,054, 4,811,731, 5,035,237, deren Offenbarungen hiermit durch Verweis einbezogen werden) oder anwendungsdosiert (wie z.B. in Turbuhaler, siehe EP 69715, oder in den Vorrichtungen, die im US-Patent Nr. 6,321,747 beschrieben sind, deren Offenbarungen hiermit durch Verweis einbezogen werden).

Ein Beispiel für eine Einheitsdosisvorrichtung ist Rotahaler (siehe GB 2064336 und US-Patent Nr. 4,353,656, deren Offenbarungen hiermit durch Verweis einbezogen werden). Die Diskus-Inhalationsvorrichtung umfaßt einen gestreckten Streifen, gebildet aus einer Basisfolie, die eine Vielzahl an Aussparungen entlang ihrer Längsachse aufweist, und einer Deckfolie, die hermetisch jedoch abziehbar damit versiegelt ist, um eine Vielzahl an Behältnissen zu definieren, wobei jedes Behältnis eine inhalierbare Formulierung, die eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise in Kombination mit Lactose, beinhaltet, enthält. Vorzugsweise ist der Streifen ausreichend flexibel, um zu einer Rolle aufgewickelt zu werden. Die Deckfolie und Basisfolie werden vorzugsweise führende Endteile haben, die nicht miteinander versiegelt sind, und mindestens eines der führenden Endteile ist so konstruiert, um an ein Wickelmittel angeheftet zu werden. Ebenfalls erstreckt sich die hermetische Versiegelung zwischen Basis- und Deckfolien vorzugsweise über deren gesamte Breite. Die Deckfolie kann vorzugsweise von der Basisfolie in Längsrichtung an einem ersten Ende der Basisfolie abgezogen werden.

[0049] Spray-Zusammensetzungen für die topische Übertragung in die Lunge durch Inhalation können beispielsweise als wäßrige Lösungen oder Suspensionen oder als Aerosole formuliert sein, die über Druckbehältnisse, wie zum Beispiel Dosierinhalatoren, unter Verwendung eines brauchbaren verflüssigten Treibmittels übertragen werden. Zur Inhalation geeignete Aerosolzusammensetzungen können entweder eine Suspension oder eine Lösung sein und enthalten im allgemeinen die Verbindung der Formel (I), gegebenenfalls in Kombination mit einem anderen therapeutisch wirksamen Bestandteil und einem geeigneten Treibmittel, wie zum Beispiel einen Fluorkohlenstoff- oder Wasserstoff-enthaltenden Chlorfluorkohlenstoff oder Mischungen daraus, insbesondere Hydrofluoralkane, z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, insbesondere 1,1,1,2-Tetrafluorethan, 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluor-n-propan oder ein Gemisch daraus. Kohlendioxid oder andere geeignete Gase können ebenfalls als Treibmittel verwendet werden. Die Aerosolzusammensetzung kann frei von Exzipienten sein oder kann gegebenenfalls zusätzlich fachbekannte Formulierungsexzipienten enthalten, wie zum Beispiel Tenside, zum Beispiel Ölsäure oder Lecithin, und Co-Lösungsmittel, z.B. Ethanol. Unter Druck stehende Formulierungen werden im allgemeinen in einem Kanister aufbewahrt (z.B. in einem Aluminiumkanister), der mit einem Ventil verschlossen ist (z.B. mit einem Dosierungsventil) und in einem Auslöser mit Mundstück eingepaßt ist.

[0050] Medikamente zur Verabreichung durch Inhalation haben wünschenswerterweise eine kontrollierte Teilchengröße. Die optimale Teilchengröße zur Inhalation in das bronchiale System ist normalerweise 1 bis 10 µm, vorzugsweise 2 bis 5 µm. Teilchen, die eine Größe über 20 µm haben, sind im allgemeinen zu groß, wenn inhaliert, um die kleinen Atemwege zu erreichen. Um diese Partikelgröße zu erreichen, können die hergestellten Partikel des aktiven Bestandteils durch konventionelle Mittel in der Größe reduziert werden, wie zum Beispiel durch Mikronisierung. Die gewünschte Fraktion kann durch Luftklassifikation oder Siebung herausgetrennt werden. Vorzugsweise sind die Partikel kristallin. Wenn ein Exzipient, wie zum Beispiel Lactose, eingesetzt wird, wird die Teilchengröße des Exzipienten im allgemeinen viel größer sein als das zu inhalierende Medikament innerhalb der vorliegenden Erfindung. Wenn der Exzipient Lactose ist, so liegt dieser typischerweise als gemahlene Lactose vor, worin nicht mehr als 85 % der Lactosepartikel einen MMD-Wert von 60 bis 90 µm und nicht weniger als 15 % einen MMD-Wert von weniger als 15 µm haben.

[0051] Intranasale Sprays können mit wäßrigen oder nicht-wäßrigen Vehikeln und dem Zusatz von Mitteln wie zum Beispiel Verdickungsmitteln, Puffersalzen oder Säuren oder Laugen, um den pH einzustellen, Mitteln zur Einstellung der Isotonizität oder Antioxidantien formuliert werden.

[0052] Lösungen zur Inhalation durch Vernebelung können mit einem wäßrigen Vehikel und dem Zusatz von Mitteln, wie zum Beispiel Säure oder Lauge, Puffersalzen, Mitteln zur Einstellung der Isotonizität oder antimikrobielle Substanzen formuliert werden. Sie können durch Filtration oder Erhitzung in einem Autoklaven sterilisiert werden oder können als ein nicht-steriles Produkt angeboten werden.

[0053] Formulierungen zur rektalen Verabreichung können mit den üblichen Trägern wie Kakaobutter oder Polyethylenglykol als ein Suppositorium hergestellt werden.

[0054] Formulierungen zur topischen Verabreichung in den Mund, zum Beispiel bukkal oder sublingual, schließen Lutschtabletten, die den aktiven Bestandteil in einer aromatisierten Basis, wie zum Beispiel Saccharose und Gummi arabicum oder Tragacanth, umfassen, und Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer Basis, wie zum Beispiel Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum, umfassen, ein.

[0055] Bevorzugte Einheitsdosierungsformulierungen sind solche, die eine effektive Dosis des aktiven Bestandteils, wie zuvor vorgetragen, oder eine angemessene Fraktion davon enthalten.

[0056] Es sollte selbstverständlich sein, daß die Formulierungen dieser Erfindung zusätzlich zu den Bestandteilen, die zuvor besonders erwähnt wurden, andere Mittel, die herkömmlich auf dem Fachgebiet verwendet werden, unter Berücksichtigung der in Frage kommenden Art der Formulierung einschließen können, so können zum Beispiel solche, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, Aromastoffe enthalten.

[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und pharmazeutischen Formulierungen können in Kombination mit einem oder mehreren anderen Therapeutika verwendet werden oder diese enthalten, wie zum Beispiel solche die aus entzündungshemmenden Mitteln, anticholinergen Mitteln (insbesondere einem M_1 -, M_2 -, M_1/M_2 - oder M_3 -Rezeptorantagonist), anderen β_2 -Adrenorezeptoragonisten, infektionshemmenden Mitteln (z.B. Antibiotika, antivirale Mittel) oder Antihistaminika ausgewählt sind. Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem oder mehreren anderen therapeutisch wirksamen Mitteln umfaßt, die zum Beispiel ausgewählt sind aus einem entzündungshemmenden Mittel (z.B. einem Corticosteroid oder einem NSAID), einem anticholinergen Mittel, einem anderen β_2 -Adrenorezeptoragonisten, einem infektionshemmenden Mittel (z.B. einem Antibiotikum oder einem antiviralen Mittel) oder einem Antihistaminikum. Bevorzugt werden Kombinationen, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem Corticosteroid und/oder anticholinergen Mittel und/oder einem PDE-4-Inhibitor umfassen. Bevorzugte Kombinationen sind solche, die ein oder zwei andere Therapeutika umfassen.

[0058] Es wird für den Fachmann ersichtlich sein, daß, wo geeignet, die anderen therapeutischen Bestandteile in Form von Salzen (z.B. als Alkalimetall- oder Aminalsalze oder als Säureadditionssalze), oder Pro-Pharmaka oder als Ester (z.B. niedere Alkylester) oder als Solvate (z.B. Hydrate) verwendet werden können, um die Aktivität und/oder Stabilität und/oder physikalische Eigenschaften (z.B. Löslichkeit) der therapeutischen Bestandteile zu optimieren. Es wird ebenfalls ersichtlich sein, daß, wo geeignet, die therapeutischen Bestandteile in optisch reiner Form verwendet werden können.

[0059] Geeignete entzündungshemmende Mittel schließen Corticosteroide und NSAIDs ein. Geeignete Corticosteroide, die in Kombination mit den Verbindungen der Erfindung verwendet werden können, sind solche orale und inhalierte Corticosteroide und ihre Pro-Pharmaka, die eine entzündungshemmende Aktivität haben. Beispiele schließen Methylprednisolon, Prednisolon, Dexamethason, Fluticasonpropionat, $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- 17α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothionsäure-S-fluormethylester, $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxy-androsta-1,4-dien- 17β -carbothionsäure-S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-furyl)ester, Beclomethasonester (z.B. der 17-Propionatester oder der 17,21-Dipropionatester), Budesonid, Flunisolid, Mometasonester (z.B. der Furoatester), Triamcinolonacetonid, Rofleponid, Ciclesonid, Butixocortpropionat, RPR-106541 und ST-126 ein. Bevorzugte Corticosteroide schließen Fluticasonpropionat, $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl- 17α -[(4-methyl-1,3-thiazol-5-carbonyl)oxy]-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothionsäure-S-fluormethylester und $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- 17α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothionsäure-S-fluormethylester, besonders bevorzugt $6\alpha,9\alpha$ -Difluor- 17α -[(2-furanylcarbonyl)oxy]- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carbothionsäure-S-fluormethylester ein.

[0060] Geeignete NSAIDs schließen Natriumcromoglycat, Nedocromilnatrium, Phosphodiesterase (PDE) -Inhibitoren (z.B. Theophyllin, PDE4-Inhibitoren oder vermischte PDE3/PDE4-Inhibitoren), Leukotrien-Antagonisten, Inhibitoren der Leukotrien-Synthese, iNOS-Inhibitoren, Tryptase- und Elastase-Inhibitoren, beta-2-Integrin-Antagonisten und Adenosin-Rezeptoragonisten oder -antagonisten (z.B. Adenosin-2a-Agonisten), Cytokin-Antagonisten (z.B. Chemokin-Antagonisten) oder Inhibitoren der Cytokinsynthese ein. Andere geeignete β_2 -Adrenorezeptoragonisten schließen Salmeterol (z.B. als das Xinafoat), Salbutamol (z.B. als das Sulfat oder die freie Base), Formoterol (z.B. als das Fumarat), Fenoterol oder Terbutalin und Salze davon ein.

[0061] Von besonderem Interesse ist die Verwendung der Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor oder einem gemischt aus PDE3/PDE4-Inhibitor. Der in diesem Aspekt der Erfindung nützliche PDE4-spezifische Inhibitor kann jede Verbindung sein, die dafür bekannt ist, das PDE4-Enzym zu inhibieren, oder für die eine PDE4-inhibitorische Aktivität entdeckt wurde, und die einzig ein PDE4-Inhibitor ist, also keine Verbindungen, die andere Mitglieder der PDE4-Familie neben PDE4 inhibieren. Im allgemeinen wird es bevorzugt, einen PDE4-Inhibitor zu verwenden, der ein IC_{50} -Verhältnis von ungefähr 0,1 oder größer in bezug auf den IC_{50} -Wert für die PDE4-katalytische Form, die Rolipram mit einer hohen Affinität bindet, geteilt durch den IC_{50} -Wert für die Form, die Rolipram mit einer niedrigen Affinität bindet, hat. Für

den Zweck dieser Offenbarung wird das cAMP-katalytische Zentrum, das R- und S-Rolipram mit einer niedrigen Affinität bindet, als die "niedrig-affine Bindungsstelle" (LPDE4) bezeichnet und die andere Form dieses katalytischen Zentrums, das Rolipram mit einer hohen Affinität bindet, als die "hoch-affine Bindungsstelle" (HPDE4) bezeichnet. Dieser Ausdruck "HPDE4" sollte nicht mit dem Ausdruck "hPDE4" verwechselt werden, der für die Kennzeichnung des humanen PDE4 verwendet wird.

[0062] Ein Verfahren zum Bestimmen der IC_{50} -Verhältnisse wird im US-Patent 5,998,428 dargelegt, das hier in vollem Umfang durch Verweis eingeschlossen wird. Siehe ebenfalls PCT-Anmeldung WO 00/51599 für andere Beschreibungen dieses Tests.

[0063] Die bevorzugten PDE4-Inhibitoren für die Verwendung in dieser Erfindung sind solche Verbindungen, die ein heilsames therapeutisches Verhältnis haben, das heißt Verbindungen, die bevorzugt cAMP-katalytische Aktivität inhibieren, wenn das Enzym in der Form ist, die Rolipram mit einer niedrigen Affinität bindet, wodurch die Nebenwirkungen reduziert werden, die offensichtlich mit der Inhibierung der Form, die Rolipram mit einer hohen Affinität bindet, verknüpft sind. Anders ausgedrückt werden die bevorzugten Verbindungen ein IC_{50} -Verhältnis von ungefähr 0,1 oder größer in bezug auf den IC_{50} -Wert für die PDE4-katalytische Form, die Rolipram mit einer hohen Affinität bindet, geteilt durch den IC_{50} -Wert für die Form, die Rolipram mit einer niedrigen Affinität bindet, haben.

[0064] Eine weitere Verbesserung dieses Standards ist solch einer, worin der PDE4-Inhibitor einen IC_{50} -Verhältnis von ungefähr 0,1 oder größer hat; das Verhältnis ist das Verhältnis des IC_{50} -Werts für das Konkurrieren mit der Bindung von 1 nM von [3H]R-Rolipram an eine Form des PDE4, die Rolipram mit einer hohen Affinität bindet, gegenüber dem IC_{50} -Wert für das Inhibieren der PDE4-katalytischen Aktivität einer Form, die Rolipram mit einer niedrigen Affinität bindet, unter der Verwendung von 1 μ M [3H]-cAMP als das Substrat.

[0065] Am meisten bevorzugt sind solche PDE4-Inhibitoren, die ein IC_{50} -Verhältnis von größer als 0,5, und insbesondere solche Verbindungen, die ein Verhältnis von größer als 1,0 haben. Bevorzugte Verbindungen sind cis-4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-carbonsäure, 2-Carbomethoxy-4-cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-on und cis- [4-Cyano-4-(3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl)cyclohexan-1-ol]; dies sind Beispiele für Verbindungen, die bevorzugt an die niedrig-affine Bindungsstelle binden und die ein IC_{50} -Verhältnis von 0,1 oder größer haben.

[0066] Weitere Verbindungen von Interesse schließen ein:

Verbindungen, die in US-Patent 5,552,438, erteilt am 3. September 1996, dargelegt werden; dieses Patent und die darin offenbarten Verbindungen werden hier vollständig durch Referenz eingefügt. Die Verbindung von besonderem Interesse, die in US-Patent 5,552,438 offenbart wird, ist cis-4-Cyano-4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]cyclohexan-1-carbonsäure (ebenfalls bekannt als Cilomastat) und ihre Salze, Ester, Pro-Pharmaka oder physikalische Formen;

AWD-12-281 von Elbion (N. Hofgen et al., 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6.-10. Sept., Edinburgh) 1988, Abst. P. 98, CAS-Referenz Nr. 247584020-9); ein 9-Benzyladenin-Derivat, bezeichnet als NCS-613 (INSERM); D-4418 von Chiroscience und Schering-Plough; ein Benzodiazepin PDE4-Inhibitor, identifiziert als CI-1018 (PD-168787) und Pfizer zuzuschreiben; ein Benzodioxol-Derivat, von Kyowa Hakko in WO 99/16766 offenbart; K-34 von Kyowa Hakko; V-11294A von Napp (L.J. Landells et al., Eur. Resp. J. [Annu. Cong. Eur. Resp. Soc. (19-23. Sept., Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst. P2393); Roflumilast (CAS Referenz Nr. 162401-32-3) und ein Pthalazinon (WO 99/47505, dessen Offenbarung hier vollständig durch Referenz eingefügt wird) von Byk-Gulden; Pumafentrin, (-)-p-[(4aR*, 10bS*)-9-Ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methoxy-2-methylbenzo[c][1,6]naphthyridin-6-yl]-N,N-diisopropylbenzamid, das ein gemischter PDE3/PDE4-Inhibitor ist, der durch Byk-Gulden, nun Altans, hergestellt und publiziert worden ist; Arofyllin, unter Entwicklung durch Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 von Vernalis; oder T-440 (Tanabe Seiyaku; K. Fujii et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284(1): 162), und T2585.

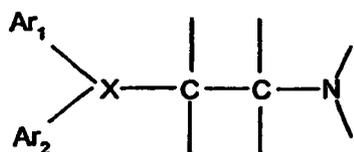
[0067] Andere mögliche PDE-4- und gemischte PDE3/PDE4-Inhibitoren schließen solche ein, die in WO 01/13953 gelistet sind, dessen Offenbarung hier durch Verweis eingefügt wird.

[0068] Geeignete anticholinerge Mittel sind solche Verbindungen, die als Antagonisten auf den muscarinen Rezeptor wirken, insbesondere solche Verbindungen, die Antagonisten der M_1 - und M_2 -Rezeptoren sind. Beispielhafte Verbindungen schließen die Alkaloide der Tollkirsche ein, wie durch Atropin, Scopolamin, Homatropin, Hyoscyamin und dgl. dargestellt; diese Verbindungen werden, da sie tertiäre Amine sind, normalerweise als Salze verabreicht. Diese Arzneimittel, insbesondere die Salzformen, sind leicht von einer Anzahl von kommerziellen Quellen erhältlich oder können aus Literaturangaben gemacht oder hergestellt werden, das heißt:

Atropin – CAS-51-55-8 oder CAS-51-48-1 (wasserfreie Form), Atropinsulfat – CAS-5908-99-6; Atropinoxid – CAS-4438-22-6 oder dessen HCl-Salz – CAS-4574-60-1 und Methylatropinnitrat – CAS-52-88-0.
 Homatropin – CAS-87-00-3, Hydrobromidsalz – CAS-51-56-9, Methylbromidsalz – CAS-80-49-9.
 Hyoscyamin (d, 1) – CAS-101-31-5, Hydrobromidsalz – CAS-306-03-6 und Sulfatsalz – CAS-6835-16-1.
 Scopolamin – CAS-51-34-3, Hydrobromidsalz – CAS-6533-68-2, Methylbromidsalz – CAS-155-41-9.

[0069] Bevorzugte anticholinerge Mittel schließen Ipratropium (z.B. als das Bromid, das unter dem Namen Atrovent verkauft wird, Oxitropium (z.B. als das Bromid) und Tiotropium (z.B. als das Bromid) (CAS-139404-48-1) ein. Ebenfalls von Interesse sind: Methanthelin (CAS-53-46-3), Propanthelinbromid (CAS-50-34-9), Anisotropinmethylbromid oder Valpin 50 (CAS-80-50-2), Clidiniumbromid (Quarzan, CAS-3485-62-9), Copyrrolat (Robinul), Isopropamidiodid (CAS-71-81-8), Mepenzolatbromid (US-Patent 2,918,408), Tridihexethylchlorid (Pathilon, (CAS-4310-35-4) und Hexocycliummethylsulfat (Tral, CAS-115-63-9). Siehe ebenfalls Cyclopentolathydrochlorid (CAS-5870-29-1), Tropicamid (CAS-1508-75-4), Trihexyphenidylhydrochlorid (CAS-144-11-6), Pirenzepin (CAS-29868-97-1), Telenzepin (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 oder Methoctramin und die Verbindungen, die in WO 01/04118 offenbart sind, deren Offenbarung hier durch Verweis eingefügt wird.

[0070] Geeignete Antihistamine (ebenfalls als H₁-Rezeptorantagonisten bezeichnet) schließen jedes oder mehrere der zahlreichen bekannten Antagonisten ein, die H₁-Rezeptoren inhibieren, und die für die Verwendung im Menschen sicher sind. Alle sind reversible, kompetitive Inhibitoren der Wechselwirkung von Histamin mit H₁-Rezeptoren. Die Mehrzahl dieser Inhibitoren, vor allem Antagonisten der ersten Generation, besitzen eine Kernstruktur, die durch die folgende Formel dargestellt werden kann:



[0071] Diese verallgemeinerte Struktur stellt drei Arten von Antihistaminen dar, die allgemein verfügbar sind: Ethanolamine, Ethylendiamine und Alkylamine. Zusätzlich schließen andere Antihistamine der ersten Generation solche ein, die auf der Basis von Piperizin und Phenothiazine gekennzeichnet werden können. Antagonisten der zweiten Generation, die nicht sedierend sind, haben eine ähnliche Struktur-Aktivitätsbeziehung dahingehend, daß sie die Ethylen-Gruppe als Kern (die Alkylamine) beibehalten oder die tertiäre Amin-Gruppe mit Piperizin oder Piperidin nachahmen.

[0072] Beispielhafte Antagonisten sind die folgenden:

Ethanolamine: Carbinoxaminmaleat, Clemastinfumarat, Diphenylhydraminhydrochlorid und Dimenhydrinat.

Ethylendiamine: Pyrilaminamleat, Tripelennamin-HCl und Tripelennamincitrat.

Alkylamine: Chlorpheniramin und seine Salze, wie zum Beispiel das Maleatsalz, und Acrivastin.

Piperazine: Hydroxyzin-HCl, Hydroxyzinpamoat, Cyclizin-HCl, Cyclizinlactat, Meclizin-HCl und Cetirizin-HCl.

Piperidine: Astemizol, Levocabastin-HCl, Loratadin oder sein Descarboethoxy-Analog, und Terfenadin und Fexofenadin oder andere pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0073] Azelastinhydrochlorid ist ein weiterer H₁-Rezeptorantagonist, der in Kombination mit einem PDE4-Inhibitor verwendet werden kann.

[0074] Beispiele für bevorzugte Antihistamine schließen Methapyrilen und Loratadin ein.

[0075] Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem PDE4-Inhibitor umfaßt.

[0076] Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem Corticosteroid umfaßt.

[0077] Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem anticholinergen Mittel umfaßt.

[0078] Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem Antihistamin umfaßt.

[0079] Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem PDE4-Inhibitor und einem Corticosteroid umfaßt.

[0080] Die Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt eine Kombination bereit, die eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem anticholinergen Mittel und einem PDE-4-Inhibitor umfaßt.

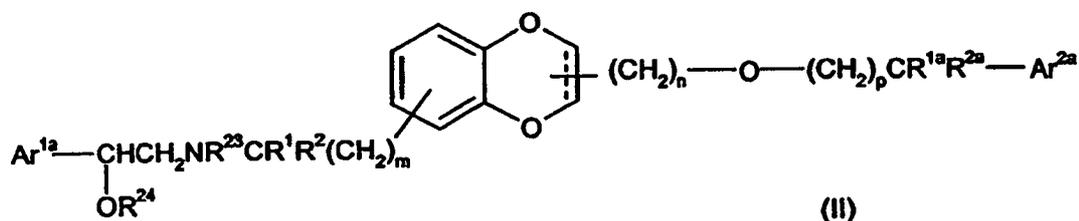
[0081] Die Kombinationen, auf die oben Bezug genommen wurde, können zweckdienlich zur Verwendung in der Form einer pharmazeutischen Formulierung vorliegen, und daher stellen pharmazeutische Formulierungen, die eine wie zuvor definierte Kombination zusammen mit einem physiologisch annehmbaren Verdünnungsstoff oder Träger umfassen, einen weiteren Aspekt der Erfindung dar.

[0082] Die einzelnen Verbindungen solcher Kombinationen können entweder sequentiell oder simultan in getrennt vorliegenden oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden. Angemessene Dosen bekannter Therapeutika werden leicht von den Fachleuten erkannt.

[0083] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel (I) oder eines Salzes oder Solvats davon bereitgestellt, das ein Verfahren (a) oder (b), wie zuvor definiert, gefolgt von den folgenden Schritten beliebiger Reihenfolge umfaßt:

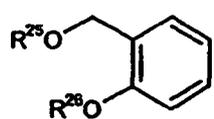
- (i) optionales Entfernen jedweder Schutzgruppen;
- (ii) optionales Trennen eines Enantiomers von einem Gemisch aus Enantiomeren;
- (iii) optionales Umwandeln des Produkts in ein entsprechendes Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon.

[0084] In einem allgemeinen Verfahren (a) kann eine Verbindung der Formel (I) durch Entschützen einer geschützten Zwischenstufe erhalten werden, zum Beispiel eins der Formel (II):

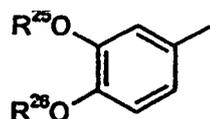


oder ein Salz oder Solvat davon, worin R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , m , n , p und --- wie für die Verbindung der Formel (I) definiert sind, Ar^{1a} eine gegebenenfalls geschützte Form von Ar^1 darstellt; Ar^{2a} eine gegebenenfalls geschützte Form von Ar^2 darstellt und R^{23} und R^{24} jeweils unabhängig entweder Wasserstoff oder eine Schutzgruppe sind, vorausgesetzt, daß die Verbindung der Formel (II) mindestens eine Schutzgruppe enthält.

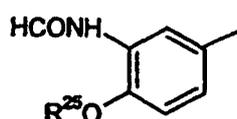
[0085] Geschützte Formen Ar^{1a} der bevorzugten Gruppen Ar^1 können von den folgenden ausgewählt werden:



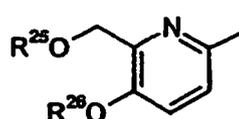
(ia)



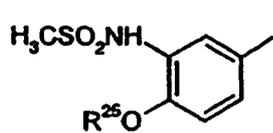
(iia)



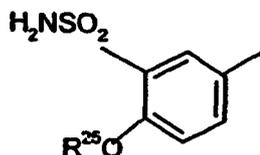
(iiia)



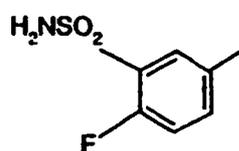
(iva)



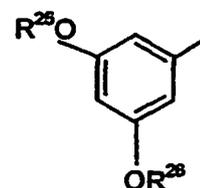
(va)



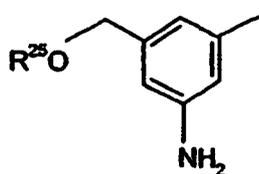
(via)



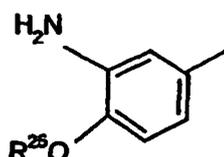
(viiia)



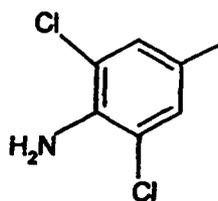
(viiiia)



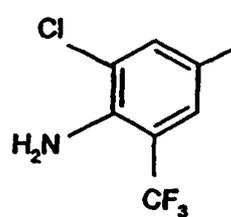
(ixa)



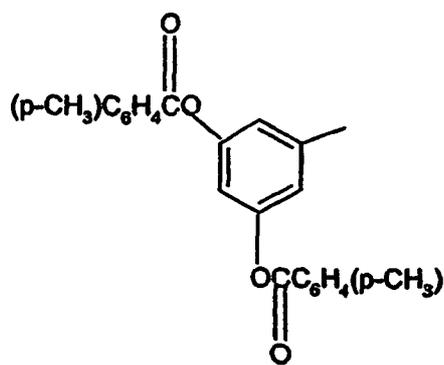
(xia)



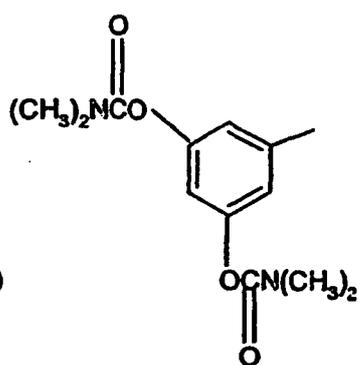
(xiiia)



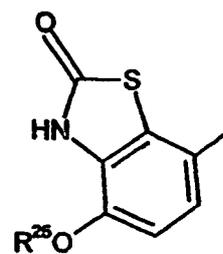
(xiiia)



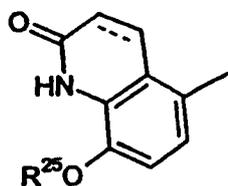
(xiii)



(xiva)



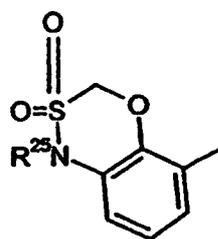
(xva)



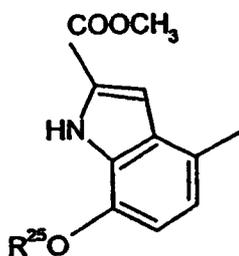
(xvia)



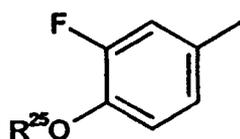
(xvii)



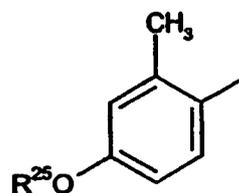
(xviii)



(xixa)



(xxa)



(xxia)

worin R^{25} und R^{26} jeweils unabhängig entweder Wasserstoff oder eine Schutzgruppe sind, vorausgesetzt, daß mindestens eins von R^{25} und R^{26} eine Schutzgruppe ist. Es wird anerkannt werden, daß, wenn Ar^1 eine Gruppe (vii), (xi), (xii), (xiii) oder (xiv) darstellt, kein Schützen von Ar^1 notwendig ist.

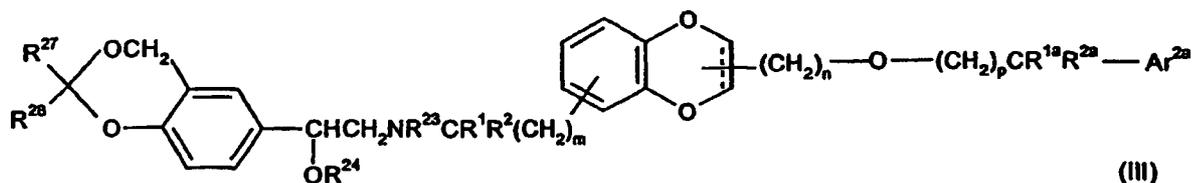
[0086] Geeignete Schutzgruppen können jede konventionelle Schutzgruppe sein, wie zum Beispiel solche, die in "Protective Groups in Organic Synthesis" von Theodors W. Greene und Peter G.M. Wuts, 3. Auflage (John Wiley & Sons, 1999) beschrieben sind. Beispiele für geeignete Hydroxyl-Schutzgruppen, die durch R^{25} und R^{26} dargestellt sind, sind Ester, wie zum Beispiel Acetatester, Aralkyl-Gruppen, wie zum Beispiel Benzyl, Diphenylmethyl oder Triphenylmethyl, und Tetrahydropyranyl. Beispiele für geeignete Amino-Schutzgruppen, die durch R^{23} dargestellt sind, schließen Benzyl, α -Methylbenzyl, Diphenylmethyl, Triphenylmethyl, Benzyloxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl und Acyl-Gruppen, wie zum Beispiel Trichloroacetyl oder Trifluoroacetyl, ein.

[0087] Wie durch den Fachmann erkannt wird, kann die Verwendung solcher Schutzgruppen orthogonalen Schutz von Gruppen in den Verbindungen der Formel (II) einschließen, um das selektive Entfernen einer Gruppe in Gegenwart einer anderen zu ermöglichen, wodurch eine selektive Funktionalisierung einer einzelnen Amino- oder Hydroxylfunktion ermöglicht wird. Zum Beispiel kann die $-CH(OH)$ -Gruppe orthogonal als

-CH(OR²⁴) unter Verwendung von zum Beispiel einer Trialkylsilyl-Gruppe, wie zum Beispiel Triethylsilyl, geschützt werden. Der Fachmann wird ebenfalls andere orthogonale Schutzstrategien kennen, die durch herkömmliche Mittel, wie beschrieben in Theodors W. Greene und Peter G.M. Wuts (siehe oben), verfügbar sind.

[0088] Das Entschützen, um eine Verbindung der Formel (I) hervorzubringen, kann unter Verwendung konventioneller Techniken erfolgen. Daher kann diese zum Beispiel, wenn R²⁵, R²⁶ und/oder R²³ eine Aralkyl-Gruppe sind, durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Metallkatalysators (z.B. Palladium-auf-Aktivkohle) gespalten werden.

[0089] Wenn R²⁵ und/oder R²⁶ Tetrahydropyranyl sind, kann diese durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen gespalten werden. Acyl-Gruppen, die durch R²³ dargestellt sind, können durch Hydrolyse zum Beispiel mit einer Base wie Natriumhydroxid entfernt werden, oder eine Gruppe wie Trichlorethoxycarbonyl kann durch Reduktion mit zum Beispiel Zink und Essigsäure entfernt werden. Andere Entschützungsverfahren können in Theodors W. Greene und Peter G.M. Wuts (siehe oben) gefunden werden. In einer besonderen Ausführungsform des Verfahrens (a), können R²⁵ und R²⁶ zusammen eine Schutzgruppe darstellen, wie in der Verbindung der Formel (III):

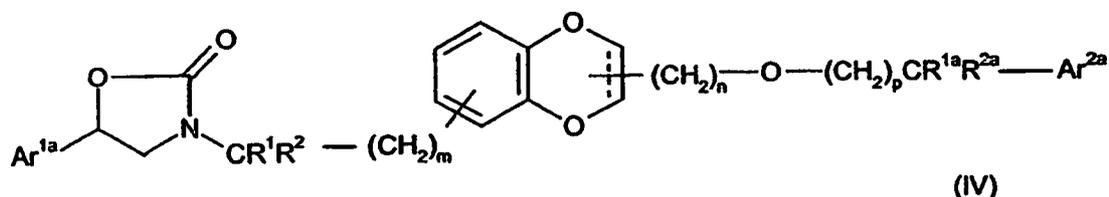


oder ein Salz oder Solvat davon, worin --- , R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, R²³, R²⁴, m, n und p wie für die Verbindung der Formel (II) definiert sind, und R²⁷ und R²⁸ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl oder Aryl, oder R²⁷ und R²⁸ zusammen einen C₃₋₇-Cycloalkyl-Ring bilden. In einem bevorzugten Aspekt sind sowohl R²⁷ als auch R²⁸ Methyl.

[0090] Eine Verbindung der Formel (III) kann in eine Verbindung der Formel (I) durch Hydrolyse mit verdünnter wässriger Säure, zum Beispiel Essigsäure oder Salzsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel oder durch Transketalisierung in einem Alkohol, zum Beispiel Ethanol, in Gegenwart eines Katalysators, wie zum Beispiel einer Säure (zum Beispiel Toluolsulfonsäure) oder einem Salz (zum Beispiel Pyridiniumtosylat) bei normaler oder erhöhter Temperatur umgewandelt werden.

[0091] Es wird anerkannt werden, daß die Schutzgruppen R²⁵, R²⁶, R²³ und R²⁴ (einschließlich die cyclisierte Schutzgruppe, die durch R²⁵ und R²⁶, wie in Formel (III) dargelegt ist, gebildet wird) in einem einzelnen Schritt oder sequentiell entfernt werden können. Die genaue Reihenfolge, in der die Schutzgruppen entfernt werden, wird zum Teil von der Natur der Gruppen abhängen, und wird leicht für den Fachmann ersichtlich sein. Vorzugsweise, wenn R²⁵ und R²⁶ zusammen eine Schutzgruppe bilden, wie in Formel (III) dargelegt, wird diese Schutzgruppe zusammen mit jeder Schutzgruppe auf dem CH(OH)-Rest entfernt werden, gefolgt vom Entfernen von R²³.

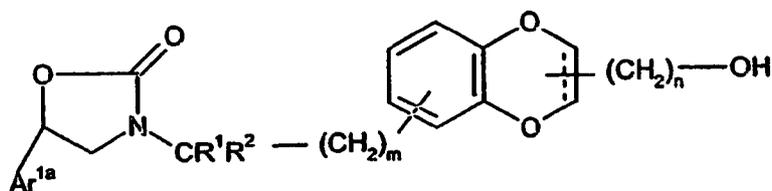
[0092] Eine Verbindung der Formel (II) oder Formel (III), worin R²³ Wasserstoff ist, kann aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (IV):



oder einem Salz oder Solvat davon hergestellt werden, worin --- , Ar^{1a}, Ar^{2a}, R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, m, n und p wie für die Verbindung der Formel (II) oder (III) definiert sind.

[0093] Das Umwandeln einer Verbindung der Formel (IV) in eine Verbindung der Formel (II) oder (III) kann durch Behandeln mit einer Base, zum Beispiel einer nicht-wässrigen Base, wie zum Beispiel Kaliumtrimethylsilylanolat, oder einer wässrigen Base, wie zum Beispiel wässriges Natriumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran erfolgen.

[0094] Eine Verbindung der Formel (IV) kann aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (V):



(V)

oder einem Salz oder Solvat davon, worin Ar^{1a}, R¹, R², m und n wie für Verbindungen der Formel (II) definiert sind, durch Umsetzen mit einer Verbindung der Formel (VI):

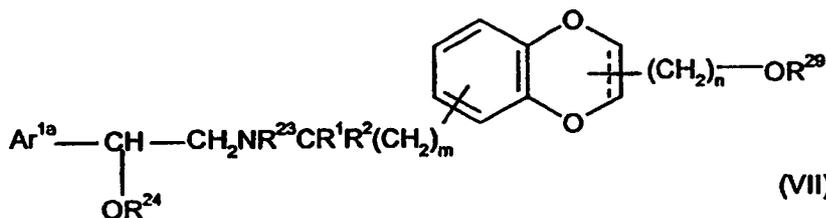


hergestellt werden, worin R^{1a}, R^{2a}, p und Ar^{2a} wie für Verbindungen der Formel (IV) definiert sind, und L eine Abgangsgruppe ist.

[0095] Das Umsetzen einer Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung der Formel (VI) wird in geeigneter Weise in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel Natriumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Dimethylformamid, erfolgen.

[0096] Verbindungen der Formel (VI) sind kommerziell erhältlich oder können durch fachbekannte Verfahren hergestellt werden.

[0097] Eine Verbindung der Formel (V) kann aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (VII) hergestellt werden:

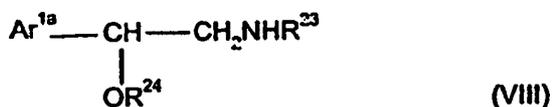


(VII)

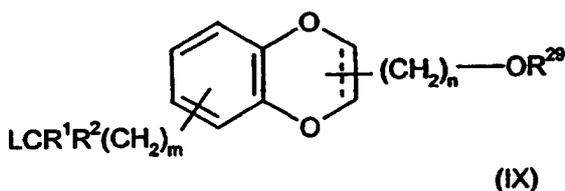
worin ---, Ar^{1a}, R¹, R², R²³, R²⁴, m und n wie für Verbindungen der Formel (II) definiert sind, und R²⁹ eine Schutzgruppe ist, zum Beispiel eine Ester-bildende Gruppe, wie zum Beispiel Pivaloyl.

[0098] Eine Verbindung der Formel (VII) kann in eine Verbindung der Formel (V) durch Umsetzen mit einem Reagens, wie zum Beispiel 1,1-Carbonyldiimidazol, in einem Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, umgewandelt werden. Die Schutzgruppe R²⁹ kann durch jedes geeignete fachbekannte Verfahren zum Beispiel durch Umsetzen mit einem Trialkylsilanolat, z.B. Kaliumtrimethylsilanolat, in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran entfernt werden.

[0099] Eine Verbindung der Formel (VII) kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (VIII):



worin Ar^{1a}, R²³ und R²⁴ wie für Formel (II) definiert sind; mit einer Verbindung der Formel (IX):



(IX)

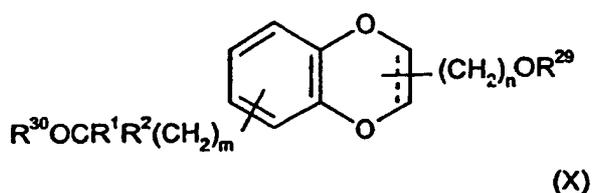
hergestellt werden, worin ---, R¹, R², m und n wie für Formel (II) definiert sind, L eine Abgangsgruppe ist, zum Beispiel eine Halogen-Gruppe (typischerweise Brom oder Iod) oder ein Sulfonat, wie zum Beispiel ein Alkylsulfonat (typischerweise Methansulfonat), ein Arylsulfonat (typischerweise Toluolsulfonat) oder ein Halogenalkylsulfonat (typischerweise Trifluormethansulfonat), und R²⁹ eine Schutzgruppe ist, z.B. Pivaloyl.

[0100] Das Umsetzen einer Verbindung der Formel (VIII) mit einer Verbindung der Formel (IX) kann in geeigneter Weise in einem Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid erfolgen.

[0101] Verbindungen der Formel (VIII) sind fachbekannt (zum Beispiel EPA 0947498) oder können leicht durch einen Fachmann unter Verwendung bekannter Verfahren, zum Beispiel wie in WO 02/066422 beschrieben, hergestellt werden.

[0102] Weitere Einzelheiten, die die Herstellung der Verbindungen (VIII) betreffen, worin Ar¹ eine Gruppe (v) ist, können in DE 3524990 gefunden werden; die die Herstellung der Verbindungen (VIII) betreffen, worin Ar¹ eine Gruppe (ii), (viii) und (xvi) ist, in EP-A-162576; die die Herstellung der Verbindungen (VIII) betreffen, worin Ar¹ eine Gruppe (iv) ist, in EP-A-220054; die die Herstellung der Verbindungen (VIII) betreffen, worin Ar¹ eine Gruppe (xi) ist, in GB 2165542 und die die Herstellung der Verbindungen (VIII) betreffen, worin Ar¹ eine Gruppe (c) ist, in GB 2230523.

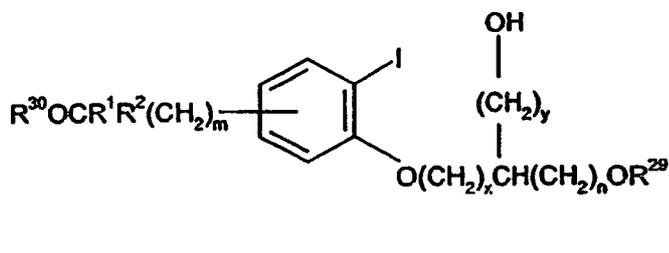
[0103] Eine Verbindung der Formel (IX) kann aus einer entsprechenden Verbindung der Formel (X) hergestellt werden:



worin R³⁰ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe ist, wie zum Beispiel eine Trialkylsilyl-Gruppe, z.B. t-Butyldimethylsilyl, und ---, R¹, R², m und n wie für Formel (IX) definiert sind, und R²⁹ eine Schutzgruppe ist, z.B. Benzyl.

[0104] Daher kann zum Beispiel eine Verbindung der Formel (X), worin R³⁰ Wasserstoff darstellt, mit einem Sulfonylhalogenid, z.B. Methansulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid, umgesetzt werden, um eine Verbindung der Formel (IX) zu ergeben, worin L ein Sulfonat ist. Das Sulfonat kann, falls erwünscht, in ein entsprechendes Halogenid durch Umsetzung mit einem Tetraalkylammoniumhalogenid, wie zum Beispiel Tetrabutylammoniumiodid, in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Acetonitril, umgewandelt werden. Wo R³⁰ eine Schutzgruppe darstellt, kann diese vor der Bildung der Gruppe L durch herkömmliche Verfahren entfernt werden. Zum Beispiel kann daher, wenn R³⁰ eine Trialkylsilyl-Gruppe darstellt, diese zum Beispiel durch Umsetzen mit Tetrabutylammoniumfluorid entfernt werden. Die Schutzgruppe R²⁹ kann, falls erwünscht, für eine andere Schutzgruppe ausgetauscht werden, um die nachfolgenden Reaktionsschritte zu ermöglichen. Daher, worin R²⁹ in der Verbindung der Formel (IX) eine Benzyl-Gruppe ist, kann diese, falls erwünscht, entfernt und mit zum Beispiel einer Pivaloyl-Gruppe ersetzt werden. Auswahl von geeigneten Schutzgruppen wird für die Fachleute ersichtlich sein.

[0105] Eine Verbindung der Formel (X) kann aus einer Verbindung der Formel (XI) hergestellt werden:



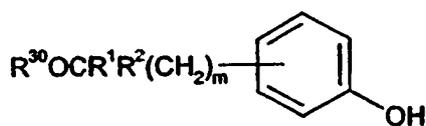
worin R¹, R², R³⁰, m und n wie für Formel (X) definiert sind, R²⁹ eine Schutzgruppe ist, wie zum Beispiel Benzyl, und x und y beide Null oder 1 sind, so daß die Summe von x+y=1 ist.

[0106] Cyclisierung einer Verbindung (XI) kann durch Umsetzen mit einer Base, wie zum Beispiel Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat, in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid und 1,10-Phenanthrolin in einem Lösungsmittel wie Toluol erfolgen. Falls notwendig oder erwünscht, kann das Produkt der Cyclisierungsreaktion weiter umgesetzt werden, um die Gruppe R³⁰ einzufügen.

[0107] Falls erwünscht, kann die Schutzgruppe R²⁹ durch eine andere Schutzgruppe unter Verwendung von Standardentschützungs- und Schutztechniken ersetzt werden, um z.B. einen weiteren Umsatz einer Verbindung (X) zu ermöglichen. Daher ist zum Beispiel in Verbindungen der Formel (XI) R²⁹ in geeigneter Weise Ben-

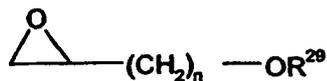
zyl, jedoch in nachfolgenden Arbeitsgängen wird eine Acyl-Gruppe wie Pivaloyl bevorzugt.

[0108] Eine Verbindung der Formel (XI), worin $x = 1$ und $y = \text{Null}$ sind, kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XII):



(XII)

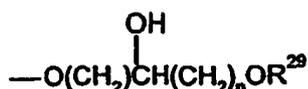
worin R^1 , R^2 , R^{30} und m wie für Formel (XI) definiert sind, mit einer Iodlösung in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid und in einem Lösungsmittel wie Ethanol hergestellt werden, um die Iod-substituierte Verbindung zu bilden. Diese kann dann mit einer Verbindung der Formel (XIII):



(XIII)

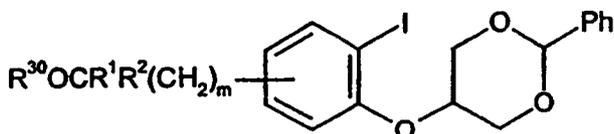
unter basischen Bedingungen unter Verwendung von zum Beispiel Cäsiumcarbonat in einem Lösungsmittel wie N,N-Dimethylformamid umgesetzt werden.

[0109] Es wird einzusehen sein, daß die Konfiguration des Rests:



in Formel (XI) und letztendlich der Verbindung der Formel (I) in bezug auf das asymmetrische Kohlenstoffatom im Benzodioxan-Ring von der Konfiguration der eingesetzten Verbindung der Formel (XIII) abhängen wird. In einer Ausführungsform kann die Verbindung der Formel (XIII) zum Beispiel (S)-(+)-Benzylglycidylether sein.

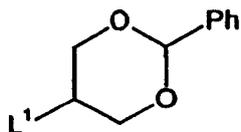
[0110] Eine Verbindung der Formel (XI), worin $x = \text{Null}$ und $y = 1$ sind, kann aus einer Verbindung der Formel (XIV):



(XIV)

worin R^1 , R^2 , R^{30} und n wie zuvor für Verbindungen (XI) definiert sind; durch Spalten des 1,3-Dioxan-Rings unter Verwendung von z.B. eines reduzierenden Hydridmittels, das als eine Lewis-Säure wirkt, wie zum Beispiel Diisobutylaluminiumhydrid, oder eine organische Säure, wie zum Beispiel Trifluoressigsäure, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie zum Beispiel Triethylsilan, hergestellt werden.

[0111] Eine Verbindung der Formel (XIV) kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XII), wie zuvor definiert, mit einer Iodlösung in Gegenwart einer Base hergestellt werden, um die Iod-substituierte Verbindung, wie zuvor definiert, zu bilden, gefolgt von Umsetzen mit einer Verbindung der Formel (XV):



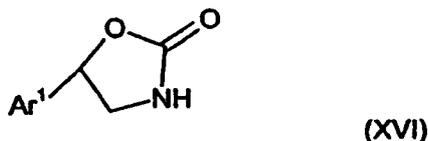
(XV)

worin L^1 eine Abgangsgruppe ist, z.B. ein Sulfonat wie Methansulfonat.

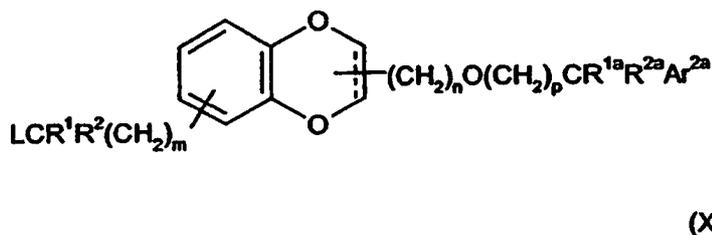
[0112] Verbindungen der Formel (XV) können durch Standardverfahren aus kommerziell erhältlichen Vorläufern hergestellt werden.

[0113] Verbindungen der Formel (XII) und (XIII) sind kommerziell erhältlich oder können durch Standardverfahren hergestellt werden.

[0114] Eine Verbindung der Formel (IV) kann ebenfalls durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (XVI):



oder eines Salzes oder Solvats davon, worin Ar¹ wie für die Verbindung der Formel (II) definiert ist, mit einer Verbindung der Formel (XVII) hergestellt werden:



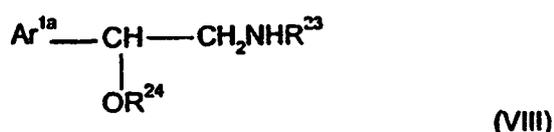
worin --- , R¹, R², R^{1a}, R^{2a}, m, n und p wie für die Verbindung der Formel (II) definiert sind, und L eine wie für Formel (IX) definierte Abgangsgruppe ist.

[0115] Die Verknüpfung einer Verbindung der Formel (XIV) mit einer Verbindung der Formel (XVII) kann in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel eines Metallhydrids, zum Beispiel Natriumhydrid, oder einer anorganischen Base, wie zum Beispiel Cäsiumcarbonat, in einem aprotischen Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, erfolgen.

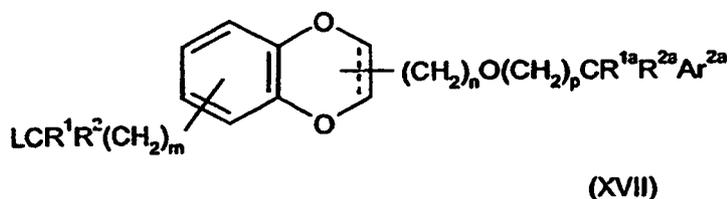
[0116] Verbindungen der Formel (XVI) können wie in WO 02/066422 beschrieben hergestellt werden.

[0117] Eine Verbindung der Formel (XVII) kann durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (IX), wie zuvor definiert, mit einer Verbindung der Formel (VI), wie zuvor definiert, unter Verwendung von zum Beispiel Bedingungen, die zuvor für die Umsetzung einer Verbindung der Formel (V) mit einer Verbindung (VI) beschrieben worden sind, hergestellt werden.

[0118] In einem weiteren Verfahren (b) kann eine Verbindung der Formel (I), (II) oder (III) durch Alkylierung einesamins der Formel



worin Ar^{1a}, R²³ und R²⁴ wie für Formel (II) definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (XVII):



wie zuvor definiert, gefolgt vom Entfernen jedweder vorliegender Schutzgruppen durch herkömmliche Verfahren, wie für das Entschützen der Verbindungen der Formel (II) und (III) beschrieben, hergestellt werden.

[0119] Das Umsetzen der Verbindungen (VIII) und (XVII) erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer organischen Base, wie zum Beispiel Trialkylamin, und in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel N,N-Dimethylformamid oder Acetonitril.

[0120] Es wird einzusehen sein, daß in beiden der zuvor beschriebenen Wege (a) oder (b) die genaue Rei-

henfolge der Syntheseschritte, durch die die zahlreichen Gruppe oder Reste in das Molekül eingefügt werden, variiert werden kann. Es wird in den Fähigkeiten des Benutzers liegen, sicherzustellen, daß Gruppen oder Reste, die in einem Arbeitsschritt des Verfahrens eingefügt werden, nicht durch nachfolgende Transformationen und Reaktionen beeinflusst werden, und die Reihenfolge der Syntheseschritte entsprechend auszuwählen.

[0121] Die enantiomeren Verbindungen der Erfindung können durch (i) Trennung der Komponenten des entsprechenden racemischen Gemischs, zum Beispiel durch eine chirale Chromatographiesäule, enzymatische Trennungsvorgänge oder durch Herstellen und Trennen geeigneter Diastereomere oder (ii) durch Direktsynthese aus entsprechenden chiralen Zwischenprodukten durch zuvor beschriebene Verfahren erhalten werden.

[0122] Optionale Umwandlungen einer Verbindung der Formel (I) in ein entsprechendes Salz kann geeigneterweise durch Umsetzen mit der geeigneten Säure oder Base erfolgen. Optionale Umwandlung einer Verbindung der Formel (I) in ein entsprechendes Solvat kann durch fachbekannte Verfahren erfolgen.

[0123] Gemäß einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung neue Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der Formel (I) bereit, zum Beispiel: Verbindungen der Formel (II), (III) oder (IV), wie zuvor definiert, oder ein optisches Isomer, ein Salz oder ein geschütztes Derivat davon.

[0124] Zum besseren Verständnis der Erfindung werden die nachfolgenden Beispiele durch Illustration aufgeführt.

Synthesebeispiele

[0125] Überall in den Beispielen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

LCMS:	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie
MS:	Massenspektrum
TSP+ve:	Thermospray-Massenspektrum positiver Modus
HPLC:	Hochdruckflüssigchromatographie
RT:	Retentionszeit
THF:	Tetrahydrofuran
DCM:	Dichlormethan
DMF:	N,N-Dimethylformamid
EtOAc:	Ethylacetat
Et ₂ O:	Diethylether
EtOH:	Ethanol
MeOH:	Methanol
MeCN:	Acetonitril
AcOH:	Eisessig
PE:	Petrolether
Sdp.:	Siedepunkt
ca:	circa
h:	Stunde(n)
min:	Minute(n)

[0126] Alle Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben.

[0127] Kieselsäuregel bezieht sich auf Merck Kieselsäuregel 60, Artikel Nr. 7734

[0128] "Flash"-Kieselsäuregel bezieht sich auf Merck Kieselsäuregel 60, Artikel Nr. 9385.

[0129] Biotage bezieht sich auf vorgepackte Kieselsäuregelkartuschen, die KP-Sil enthalten, und auf "Flash"-12i-Chromatographiemodulen betrieben werden.

[0130] SPE-Bond-Flut sind vorgepackte Kartuschen, die in parallelen Aufreinigungen, normalerweise unter Vakuum, verwendet werden. Diese sind kommerziell von Varian erhältlich.

[0131] LCMS wurde auf einer Supelcosil LCABZ+PLUS-Säule (3,3 cm × 4,6 mm ID), eluiert mit 0,1 % HCO₂H und 0,01 M Ammoniumacetat in Wasser (Lösungsmittel A), und 0,05 % HCO₂H 5 % Wasser in Acetonitril (Lö-

sungsmittel B) unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten durchgeführt: 0-0,7 min 0 % B, 0,7-4,2 min 100 % B, 4,2-5,3 min 0 % B, 5,3-5,5 min 0 % B bei einer Flußrate von 3 ml/min. Die Massenspektren wurden auf einem Fisons-VG-Plattform-Spektrometer unter Verwendung von Elektrospray im Positiv- und Negativ-Modus (ES+ve und ES-ve) aufgezeichnet.

[0132] HPLC wurde auf eine LCABZ+PLUS-Säule (3,3 cm × 4,6 mm ID), eluiert mit 0,1 % Ameisensäure und 0,01 M Ammoniumacetat in Wasser (Lösungsmittel A) und 0,05 % Ameisensäure 5 % Wasser in Acetonitril (Lösungsmittel B), unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten durchgeführt: 0-1 min 0 % B, 1-10 min 100 % B, 10-13 min 100 % B, 13-15 min 0 % B bei einer Flußrate von 1 ml/min.

[0133] Präparative massengerichtete HPLC wurde auf einem Waters FractionLynx-System, das eine Waters 600-Pumpe mit verlängertem Pumpenkopf, Waters 2700 Autosampler, Waters 996-Diodenanordnung und Gilson 202-Fraktionensammler umfaßt, auf einer 10 cm × 2,54 cm ID ABZ+-Säule durchgeführt, eluiert mit 0,1 % Ameisensäure in Wasser (Lösungsmittel A) und 0,1 % Ameisensäure in Acetonitril (Lösungsmittel B), unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten: 0,0-1,0 min 15 % B, 1,0-10,0 min, 55 %, 10,0-14,5 min 99 % B, 14,5-14,9 min 99 % B, 14,9-15,0 min 15 % B bei einer Flußrate von 20 ml/min und bei 200-320 nm bei Raumtemperatur detektiert. Massenspektren wurden auf einem Micromass ZMD-Massenspektrometer unter Verwendung von Elektrospray im Positiv- und Negativ-Modus, alternierende Scans, aufgezeichnet. Die verwendete Software war MassLynx 3,5 mit OpenLynx- und FractionLynx-Optionen.

Beispiel 1

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amin)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol mit (2E)-But-2-ensäure (1:2)

i) 4-(2-Hydroxyethyl)-2-iodphenol

[0134] Eine Lösung aus Iod (100 g) in EtOH (900 ml) wurde langsam über 2 h zu einer gerührten Lösung aus 4-Hydroxyphenethylalkohol (54,8 g) in 2M NaOH-Lösung (900 ml) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Die Lösung wurde aufkonzentriert (ca. 50 % Vol.) mit 50 % HCl angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die Extrakte wurden mit wäßrigem Natriumsulfit (300 ml) und Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde bis auf Trockenheit verdampft, und der Rückstand wurde aus PE-EtOAc (2:1, 700 ml) umkristallisiert, um die benötigte Verbindung (34,7 g) zu ergeben. Die Stammflüssigkeit wurde auf Kieselsäure eingedampft und durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (500 g), eluiert mit DCM-Isopropanol (95:5), aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden mit der ersten Charge vereinigt und aus PE-EtOAc (2:1, 500 ml) umkristallisiert, um die Titelverbindung (27,6 g) zu ergeben.

LCMS RT = 2,75 min.

[0135] Das Aufkonzentrieren der Stammflüssigkeiten ergab eine zweite Ausbeute (24,3 g).

ii) (2R)-1-(Benzyloxy)-3-[4-(2-hydroxyethyl)-2-iodphenoxy]propan-2-ol

[0136] Ein gerührtes Gemisch aus 4-(2-Hydroxyethyl)-2-iodphenol (36 g), (S)-(+)-Benzylglycidylether (25 g) und Cäsiumcarbonat (53 g) in DMF (600 ml) wurden für 18 h auf 90° erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, in 2M HCl gegossen und in EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2M NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Der zurückgebliebene Feststoff wurde mit Diethylether zerrieben, um die Titelverbindung (44 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,35 min.

iii) 2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0137] Ein gerührtes Gemisch aus (2R)-1-(Benzyloxy)-3-[4-(2-hydroxyethyl)-2-iodphenoxy]propan-2-ol (44 g), Cäsiumcarbonat (66 g), Kupfer(I)-iodid (1,9 g) und 1,10-Phenanthrolin (1,9 g) in Toluol (400 ml) wurden für 18 h bei 110° erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, durch Celite filtriert und das Filtrat mit Kieselsäure (200 g) eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure (600 g), eluiert mit Diethylether, aufgereinigt, um die Titelverbindung (25 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,37 min.

iv) 2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethylmethansulfonat

[0138] Methansulfonylchlorid (8,8 ml) wurde zu einer gerührten, abgekühlten (Eisbad) Lösung aus 2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethanol (19 g) in Pyridin (120 ml) gegeben. Die Lösung wurde dann für 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in 5M HCl (600 ml) gegossen und in DCM extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigtem NaHCO₃ und Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde verdampft und das zurückgebliebene Öl wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Diethylether-Cyclohexan (4:1), aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung (19 g) zu ergeben.
LCMS RT = 3,44 min.

v) 2-[(3R)-3-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethylmethansulfonat

[0139] Eine Lösung aus 2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethylmethansulfonat (19 g) in EtOH (400 ml) und EtOAc (400 ml) wurde über 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff (3 g) und 20 % Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (60 % Paste in Wasser, 7 g) für 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat bis auf Trockenheit eingedampft, um die Titelverbindung (15 g) zu ergeben.
LCMS RT = 2,42 min.

vi) ((2S)-7-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat

[0140] Pivaloylchlorid (15,6 ml) wurde zu einer gerührten und abgekühlten (Eisbad) Lösung von 2-[(3R)-3-(Hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethylmethansulfonat (15 g) in Pyridin (120 ml) hinzugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt, in 5M HCl (500 ml) gegossen und in DCM extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigtem NaHCO₃ und Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, um die Titelverbindung (19 g) zu ergeben.
LCMS RT = 3,3 min.

vii) [(2S)-7-(2-(2-Todethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat

[0141] Eine Lösung aus ((2S)-7-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat (13 g) und Tetrabutylammoniumiodid (52 g) in MeCN (200 ml) wurde für 4 h bei 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde bis auf fast Trockenheit aufkonzentriert, mit Wasser (800 ml) verdünnt und mit Diethylether (500 ml) extrahiert. Das organische Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, um die Titelverbindung (13,5 g) zu ergeben.
LCMS RT = 3,88 min.

viii)

[(2S)-7-(2-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat

[0142] Ein Gemisch aus [(2S)-7-(2-Iodethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat (4,4 g) und (1R)-2-Amino-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (WO 0266422 A1) (4,8 g) in DMF (15 ml) wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen und in Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und bis auf Trockenheit eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde auf einer Biotage™-Kartusche auf Kieselsäure (90 g), eluiert mit DCM-EtOH-0,88 Ammoniak (200:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (1,7 g) zu ergeben.
LCMS RT = 2,66 min.

ix)

((2S)-7-{2-[(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat

[0143] 1,1-Carbonyldiimidazol (1,6 g) wurde zu einer gerührten Lösung aus [(2S)-7-(2-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat (3,3 g) in trockenem THF (50 ml) hinzugegeben. Nach 18 h wurde die Lösung bis auf Trockenheit eingedampft, mit Wasser (100 ml) verdünnt und in Diethylether extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft und das zurückgebliebene Öl wurde auf einer Biotage™-Kartusche auf Kieselsäure (90 g) unter Verwendung von Diethylether als Eluent gereinigt. Die Fraktionen wurden eingedampft,

um die Titelverbindung (2,9 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,64 min.

x)

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-{2-[(3R)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl}-1,3-oxazolidin-2-on

[0144] Eine Lösung aus ((2S)-7-{2-[(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylpivalat (2,9 g) und Kaliumtrimethylsilanolat (2,8 g) in THF (50 ml) wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde in Wasser gegossen und in DCM extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, um die Titelverbindung (1,7 g) zu ergeben.
LCMS RT = 2,91 min.

xi)

(5R)-3-[2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0145] Natriumhydrid (60 % Dispersion in Öl, 0,02 g) wurde zu einer Lösung aus (5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-{2-[(3R)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl}-1,3-oxazolidin-2-on (0,121 g) in DMF (4 ml) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Nach 15 min wurde 2,6-Dichlorbenzylbromid (0,1 g) hinzugegeben, und das Gemisch wurde für eine Stunde gerührt. Das Gemisch wurde dann in wässrige Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und in EtOAc extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde auf eine Biotage™-Kartusche (8 g), eluiert mit Diethylether, aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung (0,108 g) zu ergeben.
LCMS RT = 3,87 min.

xii)

(1R)-2-{2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl}amino}-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0146] Eine gerührte Lösung aus (5R)-3-[2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (0,108 g) und Kaliumtrimethylsilanolat (0,248 g) in THF (5 ml) wurde für 1 h bei 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde in Phosphatpufferlösung (pH 5) gegossen und in EtOAc extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde auf einer Biotage™-Kartusche auf Kieselsäure (4 g), eluiert mit DCM-EtOH-0,88 Ammoniak, aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung (0,058 g) zu ergeben.
LCMS RT = 3,00 min.

xiii)

4-((1R)-2-{2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl}amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0147] Eine gerührt Lösung aus (1R)-2-{2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl}amino}-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (0,05 g) in Eisessig (5 ml) und Wasser (0,3 ml) wurde für 1 h bei 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, um die Titelverbindung zu ergeben.
¹H-NMR CD₃OD = 7,41 (d, 8Hz, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,15 (dd, 8,2Hz, 1H), 6,81-6,77 (m, 3H), 6,72 (dd, 8,2Hz, 1H), 4,85 (m, verdeckt bei H₂O), 4,65 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (dd, 11,7Hz, 1H), 3,81 (dd, 10,5, 5Hz, 1H), 3,77 (dd 10,5, 5Hz, 1H), 3,21 (t, 8Hz, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,89 (m, 2H).

xiv)

4-((1R)-2-{2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl}amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol mit (2E)-But-2-endionsäure (1:2)

[0148] 4-((1R)-2-{2-((3R)-3-[(2,6-Dichlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl}amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat wurde auf einer Biotage™-Kartusche auf Kieselsäure (4 g), eluiert mit

DCM-EtOH-0,88 Ammoniak (25:8:1), aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden eingedampft, und das zurückgebliebene Öl wurde in MeOH (5 ml) aufgelöst und mit 0,5 Äquivalenten von Fumarsäure behandelt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um die Titelverbindung (0,25 g) zu ergeben.

LCMS RT = 2,66 min;

ES+ve (MH⁺).

Beispiel 2

4-{(1R)-2-[(2-{(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i)

(1R)-2-[(2-{(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0149] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 viii) gleich sind, unter Verwendung von (1R)-2-Amino-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol (WO 0266422 A1) und Benzylalkohol.

LCMS RT = 2,72 min.

ii)

4-{(1R)-2-[(2-{(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0150] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii) beschriebenen gleich sind.

LCMS RT = 2,60 min;

ES+ve 466 (MH)⁺.

Beispiel 3

4-{(1R)-2-[(2-{(3S)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i) 4-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-2-iodphenol

[0151] tert-Butyldimethylsilylchlorid (1,21 g) wurde zu einer gerührten Lösung aus 4-(2-Hydroxyethyl)-2-iodphenol (2,0 g) und Imidazol (0,54 g) in DMF (15 ml) hinzugegeben. Nach 1 h wurde die Lösung in Wasser gegossen und in Diethylether extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), eingedampft und das zurückgebliebene Öl wurde auf einer BiotageTM-Kartusche auf Kieselsäure (40 g) unter Verwendung von Hexan-Diethylether (7:3) als Eluent aufgereinigt. Die Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung (2,2 g) zu ergeben.

LCMS RT = 4,07 min.

ii) (2S)-1-(Benzyloxy)-3-[4-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-2-iodphenoxy]propan-2-ol

[0152] Ein gerührtes Gemisch aus 4-(2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-2-iodphenol (0,5 g), (R)-(-)-Benzylglycidylether (0,26 g) und Kaliumcarbonat (0,219 g) in DMF (1 ml) wurde für 1 h bei 90°C erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit DCM (20 ml) verdünnt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und das zurückgebliebene Öl wurde auf einer BiotageTM-Kartusche auf Kieselsäure (8 g) unter Verwendung von Hexan-Diethylether (4:1) als Eluent aufgereinigt. Die Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung als ein klares Öl (0,306 g) zu ergeben.

LCMS RT = 4,31 min.

iii) (2-{(3S)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethoxy)(tert-butyl)dimethylsilan

[0153] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 iii) beschriebenen gleich sind.

LCMS RT = 4,31 min.

iv) 2-((3S)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0154] Eine Lösung aus 2-((3S)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (0,15 g) und Tetrabutylammoniumfluorid auf Kieselsäure (1,6 g) in THF (10 ml) wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat bis auf Trockenheit eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde auf einer Biotage™-Kartusche auf Kieselsäure (4 g), eluiert mit Hexan-Diethylether (3:3), aufgereinigt. Die Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung (0,07 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,11 min.

v) 2-((3S)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl-4-methylbenzolsulfonat

[0155] Hergestellt unter Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 iv) beschriebenen gleich sind, unter Verwendung von 4-Methylbenzolsulfonylchlorid.

LCMS RT = 3,87 min.

vi)

(1R)-2-((2-((3S)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0156] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 viii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,86 min.

vii)

4-((1R)-2-((2-((3S)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0157] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,50 min;
ES+ve 466 (MH⁺).

Beispiel 4

2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-((2-((3R)-3-((pyridin-3-ylmethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)ethyl)phenolacetat

i)

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-(2-((3R)-3-((pyridin-3-ylmethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0158] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xi) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 3,00 min.

ii)

(1R)-1-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-((2-((3R)-3-((pyridin-3-ylmethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)ethanol

[0159] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,30 min.

iii)

2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-((2-((3R)-3-((pyridin-3-ylmethoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)ethyl)phenolacetat

[0160] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 1,93 min;
ES+ve 467 (MH⁺).

Beispiel 5

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[6-Chlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i)

(5R)-3-[2-((3R)-3-[[6-Chlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0161] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xi) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 3,52 min.

ii)

(1R)-2-[[2-((3R)-3-[[6-Chlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0162] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,70 min.

iii)

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[6-Chlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0163] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,36 min;
ES+ve 500 (MH)⁺.

Beispiel 6

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[2,6-Dichlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i)

(5R)-3-[2-((3R)-3-[[2,6-Dichlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0164] Natriumhydrid (60 %) Dispersion-in-Ö1 (0,04 g) wurde zu einer gerührten Lösung von (5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[2-((3R)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 1x) (0,15 g) in DMF (3 ml) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Nach 10 min wurde dann 2,6-Dichlor-3-(chlormethyl)pyridinhydrochlorid (0,2 g) (Helvetica chimica Acta 1976, 59, 179-90) hinzugegeben, und die Lösung wurde für 1 h gerührt. Das Gemisch wurde in eine Phosphatpufferlösung (pH 5, 30 ml) gegossen und in DCM (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und bis auf Trockenheit eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde auf einer BiotageTM-Kartusche auf Kieselsäure (8 g), eluiert mit Diethylether, aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung (0,076 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,71 min

ii)

(1R)-2-[[2-((3R)-3-[[2,6-Dichlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0165] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,86 min.

iii)

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[2,6-Dichlorpyridin-3-yl)methoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0166] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,86 min;

ES+ve 535 (MH⁺).

Beispiel 7

4-((1R)-2-[(2-{2-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i) 2-Phenyl-1,3-dioxan-5-yl-methansulfonat

[0167] Methansulfonylchlorid (2,3 ml) wurde zu einer Lösung aus 1,3-O-Benzylidenglycerin (1,8 g) (Fluka) in DCM (50 ml) und Triethylamin (2,1 ml) bei ~-5°C unter Stickstoff zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 2N HCl abgeschreckt und die organische Schicht abgetrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigtem NaHCO₃ und Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft und der Rückstand durch Kieselsäure-SPE-Bond-Elut, eluiert mit EtOAc-Cyclohexan-Gemischen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,47 g) zu ergeben.

LCMS RT = 2,84 min.

ii) 3-{3-Iod-4-[(2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy]phenyl}ethanol

[0168] Ein gerührtes Gemisch aus 4-(2-Hydroxyethyl)-2-iodphenol (0,7 g) (Beispiel 1i), 2-Phenyl-1,3-dioxan-5-yl-methansulfonat (0,47 g) und Cäsiumcarbonat (0,65 g) in DMF (6 ml) wurde für 66 h bei 80°C unter Stickstoff erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 2M Natriumcarbonat behandelt und mit EtOAc extrahiert. Die EtOAc-Extrakte wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingedampft, um einen Rückstand zu ergeben, der durch Kieselsäure-SPE-Bond-Elut, eluiert mit EtOAc-Cyclohexan-Gemischen, aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung (0,26 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,28 min.

iii) tert-Butyl(2-{3-iod-4-[(2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy]phenyl}-ethoxy)dimethylsilan

[0169] Eine Lösung aus 2-{3-Iod-4-[(2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy]phenyl}ethanol (0,26 g), Imidazol (0,08 g), tert-Butyldimethylsilylchlorid (0,169 g) in DMF (2 ml) wurde für 18 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser abgeschreckt und mit EtOAc extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselsäure-SPE-Bond-Flut, eluiert mit EtOAc-Cyclohexan-Mischungen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,26 g) zu ergeben.

LCMS RT = 4,33 min

iv) 3-(Benzyloxy)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-2-iodphenoxy]propan-1-ol

[0170] Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (1M, 0,71 ml) wurde zu einer Lösung aus tert-Butyl(2-{3-iod-4-[(2-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)oxy]phenyl}ethoxy)dimethylsilan (0,25 g) in trockenem DCM (5 ml) bei 5°C unter Stickstoff hinzugegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigtem NaHCO₃ abgeschreckt und mit EtOAc extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselsäure-SPE-Bond-Flut, eluiert mit EtOAc-Cyclohexan-Gemischen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (0,167 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,14 min.

v) 2-{2-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethanol

[0171] Eine Mischung aus 3-(Benzyloxy)-2-[4-(2-hydroxyethyl)-2-iodphenoxy]propan-1-ol (0,167 g), Cäsiumcarbonat (0,254 g), Kupfer(I)-iodid (8 mg) und 1,10-Phenanthralin (8 mg) in Toluol (5 ml) wurde für 18 h bei 115°C unter Stickstoff erhitzt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselsäure-SPE-Bond gereinigt, eluiert mit EtOAc-Cyclohexan-Gemischen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (52 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 3,23 min.

vi) 2-[(Benzyloxy)methyl]-6-(2-bromomethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin

[0172] Ein Gemisch aus 2-{2-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethanol (52 mg), PPh₃ (81 mg) und Kohlenstofftetrabromid (103 mg) in DCM (5 ml) wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Wasser wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselsäure-SPE-Bond-Elut eluiert mit EtOAc-Cyclohexan-Gemischen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (53 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 3,83 min.

vii) (1R)-2-[(2-{2-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl)amino]-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0173] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 viii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,76 min.

viii)

4-((1R)-2-[(2-{2-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0174] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,46 min;
ES+ve 466 (MH)⁺.

Beispiel 8

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[(5-Bromopyridin-3-yl)methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i)

(5R)-3-[2-((3R)-3-[(5-Bromopyridin-3-yl)methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0175] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xi) beschriebenen gleich sind, unter Verwendung von 3-Brom-5-chlormethylpyridinhydrochlorid (Nucleosides & Nucleosides (1994), 13(10), 2345-66).

LCMS RT = 3,41 min.

ii)

(1R)-2-[[2-((3R)-3-[(5-Bromopyridin-3-yl)methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0176] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xii) beschriebenen gleich sind.

iii)

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[(5-Bromopyridin-3-yl)methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0177] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,32 min;
ES+ve 547 (MH)⁺.

Beispiel 9

3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzotrifluoracetat

i)

3-(((2R)-7-[2-((5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzotrifluorid

[0178] Eine Lösung aus (5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[2-((3R)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 1x) (184,4 mg) in DMF (5 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 20 mg) unter Stickstoff behandelt und für 15 min bei 20°C gerührt. Eine Lösung aus 3-(Brommethyl)benzotrifluorid (90,0 mg) in DMF (3 ml) wurde hinzugegeben und das Gemisch für 18 Stunden bei 20°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Phosphatpuffer (pH 6,5, 10 ml) und Wasser (10 ml) abgeschreckt und das Gemisch mit EtOAc (2 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (5 ml) und Salzlösung (2 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, und der Rückstand wurde auf Kieselsäure (Flashmaster™-Säulenchromatographie, 10 g), eluiert mit EtOAc-PE (1:3), chromatographisch aufgereinigt, um die Titelverbindung (154 mg) zu ergeben. LCMS RT = 3,65 min.

ii)

3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzotrifluorid

[0179] Eine Lösung aus 3-(((2R)-7-[2-((5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzotrifluorid (154 mg) in THF (5 ml) wurde mit Kaliumtrimethylsilanolat (180 mg) unter Stickstoff behandelt und für 4 h auf 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf 20°C abgekühlt und mit Phosphatpuffer (pH 6,5 ml, 15 ml) und Wasser (15 ml) abgeschreckt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (30 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (10 ml) und Salzlösung (2 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄).

[0180] Dieses wurde unter Vakuum verdampft, um ein 1:1-Gemisch der Titelverbindung und Verbindung 10 ii zu ergeben. Das Gemisch wurde durch Chromatographie auf Kieselsäure (Flashmaster™-Säulenchromatographie, 10 g) eluiert mit DCM-EtOH-Ammoniak (150:8:1, dann 100:8:1) aufgereinigt, um die Titelverbindung (61,6 mg) zu ergeben. LCMS RT = 2,68 min.

iii)

3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzotrifluoracetat

[0181] 3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzotrifluorid (61,6 mg) wurde in Eisessig (5 ml) und Wasser (5 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde für 0,5 h auf 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf 20°C abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, um ein gelbes Öl zu ergeben. Dieses wurde durch massengerichtete autopräparative HPLC aufgereinigt, Essigsäure wurde hinzugegeben, und das Lösungsmittel wurde entfernt, um die Titelverbindung (40,9 mg) zu ergeben. LCMS RT = 2,39 min; ES+ve 491 (MH⁺).

Beispiel 10

3-[[[(2R)-7-[2-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]methoxy)methyl]benzamidacetat

i)

3-[[[(2R)-7-[[[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino]ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]methoxy)methyl]benzamid

[0182] Eine Lösung aus 3-[[[(2R)-7-[2-[(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]methoxy)methyl]benzonnitril (Beispiel 9i) (154 mg) in THF (5 ml) wurde mit Kaliumtrimethylsilylanolat (180 mg) unter Stickstoff behandelt und für 4 h bei 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf 20°C abgekühlt und mit Phosphatpuffer (pH 6,5, 15 ml) und Wasser (15 ml) abgeschreckt. Das Gemisch wurde mit EtOAc (30 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (10 ml) und Salzlösung (2 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und unter Vakuum filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, um ein 1:1-Gemisch der Titelverbindung und Verbindung (9ii) zu ergeben. Das Gemisch wurde durch Chromatographie auf Kieselsäure (FlashmasterTM-Säulenchromatographie, 10 g) eluiert mit DCM-EtOH-Ammoniak (150:8:1, dann 100:8:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (37,8 mg) zu ergeben. LCMS RT = 2,44 min.

ii)

3-[[[(2R)-7-[2-[(2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino]ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]methoxy)methyl]benzamidacetat

[0183] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 (xiii) beschriebenen gleich sind, um die Titelverbindung (23,9 mg) zu ergeben. LCMS RT = 2,23 min; ES+ve 509 (MH⁺).

Beispiel 11

4-[(1R)-2-([2-[(3R)-3-[[[3-(Cyclopentylthio)benzyl]oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i) 1-(Brommethyl)-3-(cyclopentylthio)benzol

[0184] Eine Lösung aus 1-(Hydroxymethyl)-3-(cyclopentylthio)benzol (WO 0324439 A1, 4,6 g) in trockenem DCM (100 ml) wurde mit PPh₃ (14,5 g) und portionsweise mit Kohlenstofftetrabromid (18,4 g) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h vor der Auftrennung zwischen EtOAc und Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (SPE-Bond-Flut) unter Verwendung eines Gradienten aus EtOAc in Cyclohexan (0-50 %) aufgereinigt, um die Titelverbindung (1,1 g) zu ergeben. LCMS RT = 3,98 min.

ii)

(5R)-3-[2-[(3R)-3-[[[3-(Cyclopentylthio)benzyl]oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-o-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0185] Eine Lösung aus (5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[2-[(3R)-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 1x) (340 mg) in DMF (10 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralsäure, 46,21 mg) unter Stickstoff behandelt und 15 min bei 20°C gerührt. Eine Lösung aus 1-(Brom-methyl)-3-(cyclopentylthio)benzol (230 mg) in DMF (3 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde für 18 h bei 20°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Phosphatpuffer (pH 6,5, 10 ml) und Wasser abgeschreckt und das Gemisch mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, um ein gelbes Öl zu ergeben, das auf Kieselsäure (FlashmasterTM-Säulenchromatographie, 70 g) eluiert mit EtOAc-Cyclohexan (1:1), chromatographisch aufgereinigt wurde, um die Titelverbindung (361,4 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 4,09 min.

iii)

(1R)-2-({2-[(3R)-3-({[3-(Cyclopentylthio)benzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl]amino)-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0186] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 9 (ii) beschriebenen gleich sind, um die Titelverbindung (38,7 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 3,15 min.

iv)

4-[(1R)-2-({2-[(3R)-3-({[3-(Cyclopentylthio)benzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0187] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 9 (iii) beschriebenen gleich sind, um die Titelverbindung (33,3 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 2,96 min;

ES+ve 566 (MH⁺).

Beispiel 12

4-[(1R)-2-({2-[(3R)-3-({[3-(Cyclopentylsulfonyl)benzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

i)

(5R)-3-{2-[(3R)-3-({[3-(Cyclopentylsulfonyl)benzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0188] Eine gerührte, abgekühlte Lösung aus (5R)-3-{2-[(3R)-3-({[3-(Cyclopentylthio)benzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 11 ii) (296,4 mg) in trockenem DCM (20 ml) wurde mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (57-86 %, 320 mg) behandelt. Die Lösung wurde mit DCM (30 ml) verdünnt und mit wässrigem Natriumsulfit gewaschen. Die Extrakte wurden mit Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und bis auf Trockenheit unter Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung (330,2 mg) zu ergeben. LCMS RT = 3,57 min.

ii)

(1R)-2-({2-[(3R)-3-({[3-(Cyclopentylsulfonyl)benzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl]amino)-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0189] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 9(ii) beschriebenen gleich sind, und chromatographisch aufgereinigt auf Kieselsäure (Biotage™, 8 g), eluiert mit DCM-MeOH-Ammoniak (250:8:1), um die Titelverbindung (114,9 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 2,85 min.

iii)

4-[(1R)-2-({2-[(3R)-3-({[3-(Cyclopentylsulfonyl)benzyl]oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenolacetat

[0190] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 9(iii) beschriebenen gleich sind, um die Titelverbindung (102,7 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 2,48 min, ES+ve 598 (MH⁺).

Beispiel 13

2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-((2-((3R)-3-((5-[4-(methylsulfinyl)phenyl]pyridin-3-yl)methoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)ethyl)phenolacetat

i)

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-(2-((3R)-3-((5-[4-(methylsulfinyl)phenyl]pyridin-3-yl)methoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0191] Eine Lösung aus (5R)-3-[2-((3R)-3-((5-Brompyridin-3-yl)methoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 8i) (0,072 g), 4-(Methylsulfinyl)phenylboronsäure (0,045 g) und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (0,02 g) in Dimethoxyethan (4 ml) und 2N Natriumcarbonat-Lösung (3 ml) wurde für 20 min bei 85°C erhitzt. Das Gemisch wurde in 2N Natriumcarbonat-Lösung (30 ml) gegossen und in DCM (3 × 20 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde auf einer Biotage™-Kieselsäure-Kartusche (4 g) unter Verwendung von 10 % MeOH-EtOAc als Eluent aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden eingedampft, um die Titelverbindung (0,067 g) zu ergeben. LCMS RT = 3,09 min.

ii)

(1R)-1-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-((2-((3R)-3-((5-[4-(methylsulfinyl)phenyl]piperidin-3-yl)methoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)ethanol

[0192] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xii beschriebenen gleich sind. LCMS RT = 2,48 min.

iii)

2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-((2-((3R)-3-((5-[4-(methylsulfinyl)phenyl]pyridin-3-yl)methoxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino)ethyl)phenolacetat

[0193] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 1 xiii beschriebenen gleich sind. LCMS RT = 2,17 min; ES+ve 605 (MH⁺).

Beispiel 14

N-{3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl}phenyl}harnstoff-formiat

i) N-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]harnstoff

[0194] 3-[(Aminocarbonyl)amino]benzoesäure (500 mg) wurde in trockenem THF (25 ml) suspendiert, und das Gemisch wurde auf 0°C unter Stickstoff abgekühlt. Boran-THF-Komplex (1M, 8,3 ml) wurde langsam über einen Zeitraum von 20 min hinzugegeben, und das Gemisch wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde erneut auf 0°C abgekühlt, und Wasser wurde vorsichtig hinzugegeben, gefolgt von HCl (2N). Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc extrahiert, und die organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt, MeOH wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde filtriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde unter Verwendung einer Isolute™-SPE-Aminopropylsäule aufgereinigt. Dies ergab die Titelverbindung (65 mg). LCMS RT = 1,5 min.

ii) N-[3-(Brommethyl)phenyl]harnstoff

[0195] N-[3-(Hydroxymethyl)phenyl]harnstoff (25 mg) wurde in trockenem DCM (1 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre suspendiert. Phosphortribromid (18 µl) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde für 2 h bei 20°C gerührt. Die Lösung wurde ohne Aufreinigung verwendet. LCMS RT = 2,5 min.

iii)

N-[3-(((2R)-7-{2-[(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]phenyl]harnstoff

[0196]

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-{2-[(3R)-3-(hydroxy-methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Beispiel 1x) (31 mg) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (3 mg) wurden zu einer Lösung aus NaOH (250 mg) in Wasser (0,5 ml) hinzugegeben. N-[3-(Brommethyl)phenyl]harnstoff in Lösung in DCM (1 ml) wurde zum gerührten Gemisch hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 45°C erhitzt. Wasser (0,5 ml) wurde hinzugegeben, und die organische Phase wurde abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um die Titelverbindung zu ergeben, die ohne weitere Aufreinigung in Beispiel 14iv verwendet wurde.

LCMS RT = 3,23 min.

iv)

N-[3-(((2R)-7-(2-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]phenyl]harnstoff

[0197] Zu einer gerührten Lösung aus N-[3-(((2R)-7-{2-[(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]phenyl]harnstoff (Beispiel 14iv) in trockenem THF (1 ml) wurde Kaliumtrimethylsilanolat (80 mg) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 65°C erhitzt. Wasser wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde mit DCM extrahiert. Das Lösungsmittel wurde entfernt, was die Titelverbindung ergab.

LCMS RT = 2,5 min.

v)

N-[3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl]amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]phenyl]harnstoff-formiat

[0198] Eine Lösung aus N-[3-(((2R)-7-(2-[(2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl]amino)ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]phenyl]harnstoff in Eisessig (1 ml) und Wasser (0,5 ml) wurde für 1 h bei 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch massengerichtete autopräparative HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung (1,4 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 2,23 min;

ES+ve 524 (MH)⁺.

Beispiel 15

4-((1R)-2-{2-((3R)-3-[(4-Chlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl-2-(hydroxymethyl)phenol

i)

(5R)-3-[2-((3R)-3-[(4-Chlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0199] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iii) beschriebenen gleich sind, unter Verwendung von 1-(Brommethyl)-4-chlorbenzol.

LCMS RT = 3,8 min.

ii)

(1R)-2-{2-((3R)-3-[(4-Chlorbenzyl)oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino}-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0200] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iv) beschriebenen gleich sind.

LCMS RT = 2,8 min.

iii)

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[4-Chlorbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol

[0201] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 v) beschriebenen gleich sind. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung von massengerichteter autopräparativer HPLC gefolgt von Chromatographie auf einer SPE-Bond-Flut-Säule unter Verwendung von DCM-MeOH-wässrigem Ammoniak (94:6:1) aufgereinigt. Dies ergab die Titelverbindung (4,3 mg).

LCMS RT = 2,6 min.

ES+ve 500, 502 (MH)⁺.

Beispiel 16

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[4-Fluorbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolformiat

i)

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[2-((3R)-3-[[4-fluorbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-on

[0202] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iii) verwendeten gleich sind, unter Verwendung von 1-(Brom-methyl)-4-fluorbenzol.

LCMS RT = 3,7 min.

ii)

(1R)-1-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[[2-((3R)-3-[[4-fluorbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino}ethanol

[0203] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iv) verwendeten gleich sind.

LCMS RT = 2,7 min.

iii)

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[4-Fluorbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolformiat

[0204] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 v) verwendeten gleich sind.

LCMS RT = 2,5 min.

ES+ve 484 (MH)⁺.

Beispiel 17

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3,5-Dimethylbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolformiat

i)

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-[2-((3R)-3-[[3,5-dimethylbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-1,3-oxazolidin-2-on

[0205] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iii) verwendeten gleich sind.

LCMS RT = 3,9 min.

ii)

(1R)-1-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[[2-((3R)-3-[[3,5-dimethylbenzyl)oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-amino}ethanol

[0206] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iv) verwendeten gleich sind.

LCMS RT = 2,8 min

iii)

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3,5-Dimethylbenzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolformiat

[0207] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 v) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 2,6 min;
ES+ve 494 (MH)⁺.

Beispiel 18

2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[[2-((3R)-3-[(1-phenylethoxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]ethyl)phenolformiat

i)

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-(2-((3R)-3-[(1-phenylethoxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0208] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iii) verwendeten gleich sind unter Verwendung von (1-Bromethyl)benzol.
LCMS RT = 3,8 min.

ii)

(1R)-1-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[[2-((3R)-3-[(1-phenylethoxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]ethanol

[0209] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iv) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 2,7 min.

iii)

2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[[2-((3R)-3-[(1-phenylethoxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]ethyl)phenolformiat

[0210] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 v) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 2,5 min;
ES+ve 480 (MH)⁺.

Beispiel 19

2-(Hydroxymethyl)-4-[(1R)-1-hydroxy-2-[[2-((3R)-3-[[3-(methylsulfonyl)benzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]ethyl]phenolformiat

i)

(5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-3-{2-[(3R)-3-[[3-(methylsulfonyl)benzyl]oxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl}-1,3-oxazolidin-2-on

[0211] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iii) verwendeten gleich sind, unter Verwendung von 1-(Brommethyl)-3-(methylsulfonyl)benzol (WO 9910316 A1).
LCMS RT = 3,4 min.

ii)

(1R)-1-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-[[2-((3R)-3-[[3-(methylsulfonyl)benzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]ethanol

[0212] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iv) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 2,5 min

iii)

2-(Hydroxymethyl)-4-[(1R)-1-hydroxy-2-({2-[(3R)-3-({3-(methylsulfonyl)benzyl)oxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}ethyl)amino)ethyl]phenolformiat

[0213] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 v) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 2,3 min;
ES+ve 544 (MH)⁺.

Beispiel 20

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3-(2,6-Dichlorphenyl)propoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolformiat

i)

(5R)-3-[2-((3R)-3-[[3-(2,6-Dichlorphenyl)propoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]-5-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

[0214] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iii) verwendeten gleich sind, unter Verwendung von 2-(3-Brompropyl)-1,3-dichlorbenzol (Journal of Medicinal Chemistry 1967, 10, 391-400).
LCMS RT = 4,1 min.

ii)

(1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3-(2,6-Dichlorphenyl)propoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-(2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)ethanol

[0215] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iv) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 3,3 min.

iii)

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3-(2,6-Dichlorphenyl)propoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenolformiat

[0216] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 v) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 2,9 min;
ES+ve 562, 564 (MH)⁺.

Beispiel 21

3-[[[2-(2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]methoxy)methyl]benzolsulfonamidformiat

i) 3-(Brommethyl)-N,N-bis[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]benzolsulfonamid

[0217] Zinkbromid (690 mg) wurde zu einer Lösung aus 3-(Hydroxymethyl)-N,N-bis[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]benzolsulfonamid (WO 0324439 A1) (910 mg) und PPh₃ (1,1 g) in Toluol (20 ml) hinzugegeben. Diisopropylazodicarboxylat (0,8 ml) wurde hinzugetropft, und das resultierende Gemisch wurde für 16 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Kieselsäure-SPE-Bond-Elut unter Verwendung von Cyclohexan-EtOAc (8:1) als Eluent aufgereinigt. Dies ergab die Titelverbindung (200 mg).
LCMS RT = 4,29 min

ii)

3-[[[2-(2R)-7-[2-((5R)-5-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]methoxy]methyl]-N,N-bis[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]benzolsulfonamid

[0218] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iii) verwendeten gleich sind, unter Verwendung von 3-(Brommethyl)-N,N-bis[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]benzolsulfonamid.
LCMS RT = 4,4 min

iii)

3-(((2R)-7-(2-((2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl)-N,N-bis[[2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]benzolsulfonamid)

[0219] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 14 iv) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 3,5 min

iv)

3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzolsulfonamidformiat

[0220] Eine Lösung aus 3-(((2R)-7-(2-((2R)-2-(2,2-Dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)-2-hydroxyethyl)amino)ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl)-N,N-bis[[2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]benzolsulfonamid (132 mg) in Eisessig (5 ml) und Wasser (2,5 ml) wurde für 24 h bei 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um einen Rückstand zu ergeben, der unter Verwendung von massengerichteter autopräparativer HPLC aufgereinigt wurde. Dies ergab die Titelverbindung (21 mg).
LCMS RT = 2,18 min;
ES+ve 545 (MH)⁺.

Beispiel 22

6-{2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-ol

i) (2R)-2-[(Benzyloxy)methyl]-7-(2-iodoethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin

[0221] Eine gerührte Lösung aus 2-((2R)-2-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethylmethansulfonat (Beispiel 1iv) (11 g) und Tetrabutylammoniumiodid (34 mg) in MeCN (150 ml) wurde für 3 h bei 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser aufgetrennt. Die organischen Extrakte wurden mit wässrigem Natriummetabisulfit gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft, um die Titelverbindung (8,6 g) zu ergeben.
LCMS RT = 3,84 min.

ii)

2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-(2-phenyl-4H-[1,3]dioxino[5,4-b]pyridin-6-yl)ethanol

[0222] (2R)-2-[(Benzyloxy)methyl]-7-(2-iodoethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin (71 mg) wurde zu einer Lösung aus 2-Amino-1-(2-phenyl-4H-[1,3]dioxino-[5,4-b]pyridin-6-yl)ethanol (54 mg) (EP 220054A2) und N,N-Diisopropylethylamin (0,084 ml) in DMF (2 ml) hinzugegeben. Das resultierende Gemisch wurde für 72 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Das DMF wurde bei 40°C mit Stickstoff abgeblasen ("blown off"), und der Rückstand durch Kieselsäure-SPE-Bond-Elut, eluiert mit MeOH-DCM-Gemischen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (48 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 2,9 min.

iii)

6-{2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-ol

[0223] 2-[(2-((3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-(2-phenyl-4H-[1,3]dioxino[5,4-b]pyridin-6-yl)ethanol (48 mg) wurde in Eisessig (2 ml) und Wasser (1 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde für 30 Minuten bei 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde durch Kieselsäure-SPE-Bond-Elut, eluiert mit MeOH-DCM-Gemischen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (31 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 2,4 min,
ES+ve 467 (MH)⁺.

Beispiel 23

N-(5-((1R)-2-[(2-((3R)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl)methansulfonamid

i) N-[2-(Benzyloxy)-5-((1R)-1-hydroxy-2-((1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)ethyl]phenyl]methansulfonamid

[0224] Eine Lösung aus N-[2-(Benzyloxy)-5-(bromacetyl)phenyl]methansulfonamid (Journal of Medicinal Chemistry (1980), 23(7), 738-44) (1,15 g) in trockenem DMF (30 ml) wurde mit Diisopropylethylamin (1,06 ml) und (S)-Phenylglycinol (474 mg) behandelt und das Reaktionsgemisch für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand in MeOH (50 ml) resuspendiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C abgekühlt und mit CaCl₂ (1,27 g) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min vor der portionsweisen Zugabe von NaBH₄ (218 mg) bei 0°C gerührt, wobei sichergestellt wurde, daß die Temperatur nicht über 10°C stieg. Nach der vollständigen Zugabe wurde dem Reaktionsgemisch erlaubt, auf Raumtemperatur zu erwärmen und wurde für weitere 74 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Chromatographie auf Kieselsäure (SPE, Gradient von DCM zu DCM-MeOH-NH₃ (aq.) 100:10:1) brachte die Titelverbindung (85 mg) hervor. LCMS RT = 2,48 min.

ii) N-{5-[(1R)-2-Amino-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl}methansulfonamid

[0225] Palladiumhydroxid (40 mg, 50 % Wasser) wurde mit Stickstoff gespült und mit einer Lösung aus N-[2-(Benzyloxy)-5-((1R)-1-hydroxy-2-((1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl)amino)ethyl]phenyl]methansulfonamid (400 mg) in MeOH (80 ml) und Eisessig (0,5 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h vor dem Spülen des Reaktionsgemischs mit Stickstoff unter Wasserstoff gerührt und abfiltriert, um den Katalysator zu entfernen, und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (OASIS-Kartusche, eluiert mit Wasser, 5 % MeOH in Wasser, 50 % MeOH in Wasser und MeOH) gereinigt, um die Titelverbindung (182 mg) zu ergeben.

δ_{H} (400 MHz, CD₃OD): 7,38 (1H, d, J 2Hz), 7,12 (1H, dd, J 2, 8Hz), 6,90 (1H, d, J 8Hz), 4,78 (1H, dd, J 2, 10Hz), 3,08 (1H, dd, J 2, 15Hz), 2,98 (1H, bd, J 10Hz), 2,93 (3H, s).

iii)

N-(5-((1R)-2-[(2-((3R)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl)methansulfonamid

[0226] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 22 ii) verwendeten gleich sind. LCMS RT = 2,6 min; ES+ve 529 (MH)⁺.

Beispiel 24

4-((1R)-2-[(2-((3R)-3-((Benzyloxy)methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-fluorphenol

i) 2-Azido-1-[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl]ethanon

[0227] Eine Lösung aus 2-Brom-1-[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl]ethanon (J. Med. Chem. 1980, 23, 738-744) (1 g) in trockenem DMF (2,5 ml) wurde auf 15°C abgekühlt und portionsweise mit Natriumazid (220 mg) behandelt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen EtOAc und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und die vereinigte wäßrige Phase mit EtOAc rückextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigtem NaHCO_{3(aq)} dreimal gewaschen und die vereinigten Wäschen mit EtOAc rückextrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure, eluiert mit Hexan-EtOAc (4:1 und 2:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (810 mg) zu ergeben. LCMS RT = 3,61 min.

ii) (1R)-2-Azido-1-[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl]ethanol

[0228] Boran-Dimethylsulfid-Lösung in THF (2M, 0,03 ml) wurde zu einer Lösung aus (R)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin in Toluol (1M, 0,06 ml) bei 0°C unter Rühren hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 15 min vor der tröpfchenweisen Zugabe einer Lösung aus 2-Azido-1-[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl]ethanon (100 mg) in THF gerührt. Weiteres Boran-Dimethylsulfid in THF (2M, 0,03 ml) wurde hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch für 2 h bei 0°C gerührt. 2M HCl_(aq) (2 ml) wurde hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch für 10 min vor der Auftrennung des Reaktionsgemischs zwischen Diethylether und Wasser gerührt. Die organische Phase wurde zweimal mit 2M HCl_(aq), dreimal mit gesättigten NaHCO_{3(aq)}, Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäuregel, eluiert mit DCM, aufgereinigt, um die Zielverbindung (470 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 3,36 min.

iii) (1R)-2-Amino-1-[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl]ethanol

[0229] Eine Lösung aus (1R)-2-Azido-1-[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl]ethanol (410 mg) in THF (8 ml) und Wasser (2 ml) wurde mit PPh₃ (410 mg) behandelt und für 1 h vor der Zugabe weiteres PPh₃ (220 mg) gerührt. Nach Rühren für weitere 4 h wurde das Reaktionsgemisch unter Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand zwischen EtOAc und Wasser aufgetrennt. Die organische Phase wurde dreimal mit 5 % NaHCO_{3(aq)} gewaschen, getrocknet und unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch Chromatographie auf Kieselsäuregel, eluiert mit DCM, 1 % MeOH in DCM, 2 % MeOH in DCM, 5 % MeOH, das 0,5 % Et₃N in DCM enthielt, und schließlich 20 % MeOH, das 1 % Et₃N in DCM enthielt, aufgereinigt, um die Titelverbindung (260 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 2,16 min.

iv) 4-[(1R)-2-Amino-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenol

[0230] Palladium-auf-Kohlenstoff (10 % Pd durch Gewicht, naß, 50 mg) wurde mit Stickstoff gespült und mit einer Lösung aus (1R)-2-Amino-1-[4-(benzyloxy)-3-fluorphenyl]ethanol (500 mg) in EtOH (25 ml), EtOAc (25 ml) und Eisessig (10 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h vor dem Spülen des Reaktionsgemischs mit Stickstoff und Abfiltrieren zum Entfernen des Katalysators und dem Aufkonzentrieren unter Vakuum unter Wasserstoff gerührt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (SCX-Bond-Elut-Kartusche), eluiert mit DCM, MeOH und DCM-MeOH-NH_{3(aq)} (100:10:1), aufgereinigt, um die Titelverbindung (308 mg) zu ergeben.

¹H-NMR (CD₃OD) = 7,05 (1H, dd, J 2, 12Hz), 6,94 (1H, dd, J 2, 9Hz), 6,86 (1H, t, J 9Hz), 4,54 (1H, dd, J 5, 8Hz), 2,78 (1H, d, J 5Hz), 2,77 (1H, d, J 8Hz).

v) 4-[(1R)-2-[(2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl]-2-fluorphenol

[0231] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 22 ii) verwendeten gleich sind.
LCMS RT = 2,6 min;
ES+ve 454 (MH)⁺.

Beispiel 25

4-[(1R)-2-[(2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl]-3-methylphenol

i) 1-[2-Methyl-4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl]ethanon

[0232] Benzylbromid (20 ml, 28,76 g, 168,2 mmol) wurde zu einem gerührten Gemisch aus (1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)ethanon (25,57 g, 168,3 mmol) und Kaliumcarbonat (34,7 g, 251,07 mmol) in 2-Butanon (250 ml) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h refluxiert, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Präzipitat wurde mit 2-Butanon gewaschen und das vereinigte Filtrat und die Wäschen unter Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in Cyclohexan suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Die Filtration des Präzipitats brachte die Titelverbindung (35,3 g) hervor.
LCMS RT = 3,46 min.

ii) 1-[4-(Benzyloxy)-2-methylphenyl]-2-bromethanon

[0233] Phenyltrimethylammoniumbromid (7,8 g) wurde portionsweise zu einer gerührten Lösung aus 1-[4-(Benzyloxy)-2-methylphenyl]ethanon (5,7 g) in trockenem THF (50 ml) hinzugegeben, wobei sichergestellt wurde, daß die Temperatur nicht über 10°C stieg. Ein weiterer Teil von Phenyltrimethylammoniumbromid (1,2 g) wurde hinzugegeben. Wasser wurde zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, und das Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt. Das Präzipitat wurde durch Säulenchromatographie auf Kieselsäure unter Verwendung von Cyclohexan-DCM (1:1) aufgereinigt, um die Titelverbindung (5,2 g) zu ergeben.

LCMS RT = 3,60 min

iii) (1R)-1-[4-(Benzyloxy)-2-methylphenyl]-2-[(1S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]amino}ethanol

[0234] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 23 i) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,64 min.

iv) 4-[(1R)-2-Amino-1-hydroxyethyl]-3-methylphenol

[0235] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 23 ii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 1,91 min.

v) 4-[(1R)-2-[(2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl]-3-methylphenol

[0236] Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 23 ii) beschriebenen gleich sind.
LCMS RT = 2,6 min;
ES+ve 450 (MH)⁺.

Beispiel 26

[0237] (1R)-1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-[(2-[(3R)-3-[(benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]ethanol

[0238] i) Hergestellt unter Verwendung von Verfahren, die zu denen in Beispiel 22 ii) beschriebenen gleich sind, unter Verwendung von (1R)-2-Amino-1-(4-amino-3,5-dichlorphenyl)ethanol (EP 460924 A1).
LCMS RT = 2,8 min;
ES+ve 503 (MH)⁺.

Beispiel 27

5-[(1R)-2-[(2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]formamid

i) {5-[(1R)-2-[Bis(phenylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}formamid

[0239] Ein Gemisch aus {5-[(2R)-2-Oxiranyl]-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-formamid (WO 0276933) (200 mg) und Dibenzylamin (0,75 ml) wurde für 30 min in einem Mikrowellenofen bei 150°C erhitzt. Dem Gemisch wurde erlaubt auf 20°C abzukühlen und wurde auf eine Kieselsäure-SPE-Bond-Elut-Kartusche (10 g) unter Verwendung eines Gradienten von 0 % bis 50 % EtOAc in Cyclohexan (Gradmaster™) aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden unter Vakuum eingedampft und der Rückstand ferner durch massengerichtete atopräparative HPLC aufgereinigt, um die Titelverbindung (123 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 2,75 min.

ii) (5-[(1R)-2-[Bis(phenylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl)formamid

[0240] Eine Lösung aus {5-[(1R)-2-[Bis(phenylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}formamid (1,40 g) in EtOAc (15 ml) und EtOH (15 ml) wurde über 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff (140 mg) hydriert. Wenn die Wasserstoffaufnahme sich einstellte, wurde das Gemisch durch Celite filtriert, das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft und der Rückstand auf einer Kieselsäure-SPE-Bond-Flut-Kartusche (70 g) unter Verwendung eines Gradienten von 0 % bis 5 % MeOH in DCM (Gradmaster™) aufgereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden unter Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung (380 mg) zu ergeben.

LCMS RT = 2,17 min.

iii) 5-[(1R)-2-[Bis(phenylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-[[[2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy]methyl]oxy]phenylformamid

[0241] Eine Lösung aus 5-[(1R)-2-[Bis(phenylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenylformamid (354 mg) in DMF (10 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 38 mg) unter Stickstoff behandelt und das Gemisch für 10 min bei 20°C gerührt. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0,17 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde für 3 h bei 20°C gerührt. Phosphatpufferlösung (pH 6,5) und Wasser wurden hinzugegeben, und das Gemisch wurde mit EtOAc extrahiert. Das Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum ergab einen Rückstand, der auf einer Kieselsäure-SPE-Bond-Elut-Kartusche (20 g) unter Verwendung eines Gradienten von 0 % bis 2 % MeOH in DCM (Gradmaster™) aufgereinigt wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden unter Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung (286 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 3,08 min.

iv) 5-[(1R)-2-Amino-1-hydroxyethyl]-2-[[[2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy]methyl]oxy]phenylformamid

[0242] Eine Lösung aus 5-[(1R)-2-[Bis(phenylmethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-[[[2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy]methyl]oxy]phenylformamid (90 mg) in EtOAc (8 ml) und EtOH (8 ml) wurde über 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff (40 mg) und 20 % Palladiumhydroxid-auf-Kohlenstoff (20 mg) hydriert. Wenn die Wasserstoffaufnahme sich eingestellt hatte, wurde das Gemisch durch Celite filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum verdampft, um die Titelverbindung (52 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 2,31 min.

v) (2R)-2-[(Benzyloxy)methyl]-7-(2-bromomethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin

[0243] Tetrabutylammoniumbromid (148 mg) wurde zu einer Lösung aus 2-[(3R)-3-[(benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethylmethansulfonat (Beispiel 1 iv) (58 mg) in MeCN (1 ml) hinzugegeben und die resultierende Lösung wurde für 2 h bei 70°C erhitzt. Das Gemisch wurde zwischen DCM und Wasser aufgetrennt, und der organische Extrakt wurde unter Vakuum aufkonzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Chromatographie auf einer Kieselsäure-SPE-Bond-Elut-Kartusche, eluiert mit Cyclohexan-EtOAc-Gemischen, aufgereinigt, um die Titelverbindung (37 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 3,8 min.

vi)

5-[(1R)-2-[(2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-[[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]phenyl]formamid

[0244] Eine Lösung aus (2R)-2-[(Benzyloxy)methyl]-7-(2-bromomethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin (28 mg), 5-[(1R)-2-Amino-1-hydroxyethyl]-2-[[[2-(trimethylsilyl)ethyl]oxy]methyl]oxy]phenylformamid (25 mg) und N,N-Diisopropylethylamin (28 µl) in DMF (0,5 ml) wurde für 72 h bei 70°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen wässrigem NaHCO₃ und EtOAc aufgetrennt, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde entfernt, um die Titelverbindung (55 mg) zu ergeben.
LCMS RT = 3,1 min.

vii) 5-[(1R)-2-[(2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenylformamid

[0245]

5-[(1R)-2-[(2-[(3R)-3-[(Benzyloxy)methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-[[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methoxy]phenyl]formamid (55 mg) wurde in Eisessig (2 ml) und Wasser (1 ml) aufgelöst und die Lösung für 7 h bei 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde mit MeOH azeotropiert, um die Titelverbindung zu ergeben.
LCMS RT = 2,4 min;
ES+ve 479 (MH)⁺.

Biologische Aktivität

[0246] In-vitro-Messungen des Potentials und der intrinsischen Aktivität einer Verbindung auf die humanen Beta-1-, -2- und -3-Rezeptoren.

Verfahren 1

[0247] Die Potentiale der Verbindungen aus Beispielen 1 bis 4 wurden unter Verwendung von Frosch-Melanophoren, die mit dem humanen beta-2-Adrenorezeptor transfiziert waren, bestimmt. Die Zellen wurden mit Melatonin inkubiert, um Pigmentaggregation zu induzieren. Pigmentablagerung wurde durch Verbindungen, die auf den humanen beta-2-Adrenorezeptor wirken, induziert. Die beta-2-Agonistenaktivität der Testverbindungen wurde auf ihre Fähigkeit, eine Änderung in der Lichtübertragung über eine melanophore Monoschicht (eine Konsequenz der Pigmentablagerung) zu induzieren, bestimmt. Bei dem humanen beta-2-Adrenorezeptor hatten die Verbindungen der Beispiele IC_{50} -Werte unterhalb von $1 \mu M$.

Verfahren 2

[0248] Das Potential der Verbindungen auf die humanen beta-2-, -1- und -3-Rezeptoren wurde ebenfalls unter Verwendung von Ovarienzellen des Chinesischen Hamsters, die den humanen Rezeptor mit einem Reportergen co-exprimieren, bestimmt. Untersuchungen wurden unter Verwendung von entweder ganzen Zellen oder Membranen, die von diesen Zellen abstammen, durchgeführt.

[0249] Die drei beta-Rezeptoren sind über das Gs-G-Protein verknüpft, um eine Stimulierung der Adenylatcyclase zu verursachen, was zu zunehmenden Level von cAMP in der Zelle führt. Für direkte cAMP-Messungen sind entweder Membrane oder Zellen mit entweder dem HitHunter-Enzym-Fragment-Complementations-Kit (DiscoverRx) oder dem FP²-Fluoreszenz-Polarisationskit (Perkin Elmer) verwendet worden, um die Level an vorliegendem cAMP zu quantifizieren. Diese Tests stellen eine Messung des Agonistenpotentials und der intrinsischen Aktivität der Verbindungen auf die zahlreichen Rezeptoren bereit.

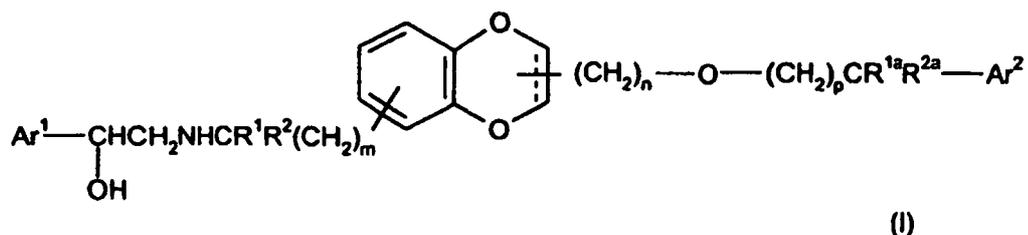
[0250] Das Reportergen in den Zellen wurde ebenfalls zur Quantifizierung des Potentials auf die beta-1- und -3-Rezeptoren verwendet. Dies ist ein Reporter der cAMP-Level unter Verwendung des cAMP-Response-Element stromaufwärts eines Luciferase-Gens der Feuerfliege. Nach Stimulierung des Rezeptors mit einem Agonisten wird ein Anstieg im Level der Luciferase als eine Quantifizierung des Levels von cAMP in der Zelle gemessen.

[0251] In diesem Test wird das Potential der Verbindungen auf den humanen beta-2-Rezeptor als ein pEC_{50} -Wert ausgedrückt. Verbindungen der Beispiele 1-15, 17-19 und 22-16 hatten einen pEC_{50} von >6 .

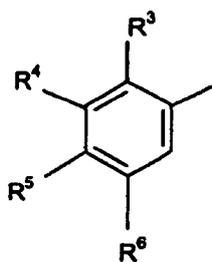
[0252] Die Anmeldung, für die diese Beschreibung und die Ansprüche Teile bilden, kann als eine Basis für die Priorität in bezug auf jede nachfolgende Anmeldung verwendet werden. Die Ansprüche einer solchen nachfolgenden Anmeldung können sich auf jedes Merkmal oder jede Kombination an Merkmalen, die hierin beschrieben sind, beziehen. Diese können die Form von Produkt-, Zusammensetzungs-, Verfahrens- oder Verwendungsansprüchen annehmen und können durch Beispiele und ohne Einschränkung die folgenden Ansprüche einschließen:

Patentansprüche

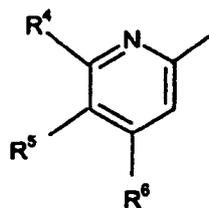
1. Verbindung der Formel (I):



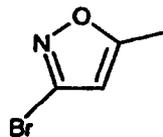
oder ein Salz oder ein Solvat davon, worin:
 Ar^1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus



(a)

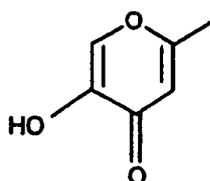


(b)



(c)

und



(d)

worin R^4 Wasserstoff, Halogen, $-(CH_2)_qOR^7$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-OC(O)R^9$ oder $OC(O)NR^7R^8$ darstellt,

und R^3 Wasserstoff, Halogen oder C_{1-4} -Alkyl darstellt;

oder R^4 $-NHR^{10}$ darstellt und R^3 und $-NHR^{10}$ zusammen einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden;

R^5 Wasserstoff, Halogen, $-OR^7$ oder $-NR^7R^8$ darstellt;

R^6 Wasserstoff, Halogen, Halogen- C_{1-4} -alkyl, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-OC(O)R^9$ oder $OC(O)NR^7R^8$ darstellt;

R^7 und R^8 jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellen, oder R^7 und R^8 in den Gruppen $-NR^7R^8$,

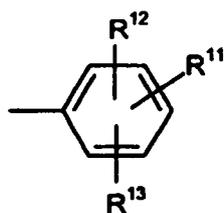
$-SO_2NR^7R^8$ und $-OC(O)NR^7R^8$ unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellen oder zusammen mit dem

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Stickstoff enthaltenden Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden;

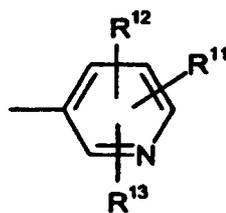
R^9 eine Aryl-Gruppe (z.B. Phenyl- oder Naphthyl-Gruppe) darstellt, die unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus Halogen, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy oder Halogen- C_{1-4} -alkyl; und

q Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist;

Ar^2 eine Gruppe ist:



oder



worin

R^{11} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Cyano, Nitro, Halogen, C_{1-6} -Halogenalkyl, XCO_2R^{16} , $-XC(O)NR^{15}R^{16}$, $-XNR^{14}C(O)R^{15}$, $-XNR^{14}C(O)NR^{15}R^{16}$, $-XNR^{14}C(O)NC(O)NR^{15}R^{16}$, $-XNR^{14}SO_2R^{15}$, $-XSO_2NR^{17}R^{18}$, XSR^{14} , $XSOR^{14}$, XSO_2R^{14} , $-XNR^{15}R^{16}$, $-XNR^{14}C(O)OR^{15}$ oder $XNR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$, oder R^{11} ausgewählt ist aus $-X$ -Aryl, $-X$ -Hetaryl oder $-X$ -(Aryloxy), wobei jedes gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Cyano, Nitro, $CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{14}C(O)R^{15}$, SR^{14} , SOR^{14} , $-SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{17}R^{18}$, $-CO_2R^{16}$, $-NR^{15}R^{16}$ oder Hetaryl, das gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Hydroxy, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, C_{1-6} -Alkyl oder C_{1-6} -Halogenalkyl;

X $-(CH_2)_r$ - oder C_{2-6} -Alkenylen ist;

r eine ganze Zahl von 0 bis 6, vorzugsweise 0 bis 4, ist;

R^{14} und R^{15} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Hetaryl(C_{1-6} -alkyl)- und Aryl(C_{1-6} -alkyl)- und R^{14} und R^{15} jeweils unabhängig gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Ha-

logenalkyl, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-\text{SO}_2(\text{Aryl})$, $-\text{CO}_2\text{H}$ und $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$, $\text{Aryl}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$ -, $\text{Aryl}(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyl})$ -, $\text{Aryl}(\text{C}_{2-6}\text{-alkinyl})$ -, $\text{Hetaryl}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$ -, $-\text{NHSO}_2\text{-Aryl}$, $-\text{NH}(\text{Hetaryl-C}_{1-6}\text{-alkyl})$, $-\text{NHSO}_2\text{-Hetaryl}$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{Aryl}$ oder $-\text{NHC}(\text{O})\text{Hetaryl}$;
 oder R^{14} und R^{15} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Stickstoff enthaltenden Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden;
 oder, wenn $\text{R}^{11} -\text{XNR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ist, R^{14} und R^{15} zusammen mit dem $-\text{NC}(\text{O})\text{N}$ -Teil der R^1 -Gruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, vorzugsweise einen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern, zum Beispiel einen Imidazolidin-Ring wie Imidazolidin-2,4-dion;
 oder, wenn $\text{R}^{11} -\text{XNR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ ist, R^{14} und R^{15} zusammen mit dem $-\text{NC}(\text{O})\text{O}$ -Teil der R^{11} -Gruppe, an die sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, vorzugsweise einen Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern, zum Beispiel einen Oxazolidin-Ring wie Oxazolidin-2,4-dion;
 R^{16} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl und C_{3-7} -Cycloalkyl;
 oder, wenn $\text{R}^{11} -\text{XC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{XNR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ist, R^{15} und R^{16} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Stickstoff enthaltenden Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden können;
 R^{17} und R^{18} unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, $\text{Hetaryl}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$ - und $\text{Aryl}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$ -, oder R^{17} und R^{18} zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Stickstoff enthaltenden Ring mit 5, 6 oder 7 Gliedern bilden;
 und R^{17} und R^{18} jeweils gegebenenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{1-6} -Halogenalkyl;
 R^{12} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, Aryl, $\text{Aryl}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$ -, C_{1-6} -Halogenalkoxy und C_{1-6} -Halogenalkyl;
 R^{13} ausgewählt ist aus Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, Halogen, Aryl, $\text{Aryl}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})$ -, C_{1-6} -Halogenalkoxy und C_{1-6} -Halogenalkyl;
 R^1 und R^2 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl mit der Bedingung, daß die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in R^1 und R^2 nicht mehr als 4 ist;
 eines von R^{1a} und R^{2a} ausgewählt ist aus Wasserstoff und C_{1-4} -Alkyl, und das andere von R^{1a} und R^{2a} Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellt;
 m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist;
 n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist; und
 p Null oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist;
 und $---$ eine Einfach- oder Doppelbindung darstellt.

2. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder ein Salz oder Solvat davon, worin R^{1a} und R^{2a} jeweils Wasserstoff darstellen; und in der Ar^1 -Gruppe: R^4 Halogen, $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^7$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ oder $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ darstellt und R^3 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl darstellt.

3. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder ein Salz oder Solvat davon, worin R^{1a} und R^{2a} jeweils Wasserstoff darstellen;
 und in der Ar^1 -Gruppe:
 $\text{R}^4 -\text{NHR}^{10}$ darstellt und R^3 und $-\text{NHR}^{10}$ zusammen einen Heterocycl-Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden.

4. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Ar^1 -Gruppe aus den in Anspruch 1 definierten Gruppen (a) und (b) ausgewählt ist.

5. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin in der Ar^2 -Gruppe R^{11} ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, Halogen, $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ und $\text{XSO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, worin R^{14} bis R^{18} wie in Anspruch 1 definiert sind.

6. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, worin in der Ar^2 -Gruppe R^{11} ausgewählt ist aus Cyano, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, SR^{14} , SOR^{14} und SO_2R^{14} , worin R^{14} , R^{15} und R^{16} wie in Anspruch 1 definiert sind.

7. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R^{12} und R^{13} jeweils Wasserstoff darstellen.

8. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin R^{11} Wasserstoff darstellt und R^{12} und R^{13} jeweils Halogen oder C_{1-6} -Alkyl darstellen.

9. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R^1 und R^2 beide Wasserstoff sind.

10. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, worin jedes von m und n unabhängig

1 oder 2 ist und p Null oder 1 ist.

11. Verbindung der Formel (I), die aus folgenden ausgewählt ist:

4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[2,6-Dichlorbenzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3S)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[[2-((3R)-3-[[pyridin-3-ylmethoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]ethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[6-Chlorpyridin-3-yl]methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[2,6-Dichlorpyridin-3-yl]methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[2-((3R)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol];
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[5-Brompyridin-3-yl]methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzimidazol;
 3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzamid;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3-(Cyclopentylthio)benzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3-(Cyclopentylsulfonyl)benzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[[2-((3R)-3-[[5-[4-(methylsulfinyl)phenyl]pyridin-3-yl]methoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]ethyl)phenol;
 N-3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]phenyl]harnstoff;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[4-Chlorbenzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[4-Fluorbenzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3,5-Dimethylbenzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[[2-((3R)-3-[[1-phenylethoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]ethyl)phenol;
 2-(Hydroxymethyl)-4-((1R)-1-hydroxy-2-[[2-((3R)-3-[[3-(methylsulfonyl)benzyl]oxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino]ethyl)phenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[3-(2,6-Dichlorphenyl)propoxy]methyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl]amino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phenol;
 3-(((2R)-7-[2-((2R)-2-Hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethyl)amino]ethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methoxy)methyl]benzolsulfonamid;
 6-2-[[2-((3R)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)pyridin-3-ol;
 N-(5-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl)methansulfonamid;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-fluorphenol;
 4-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-3-methylphenol;
 (1R)-1-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-2-[[2-((3R)-3-[[benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]ethanol;
 5-((1R)-2-[[2-((3R)-3-[[Benzyloxy]methyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]ethyl)amino]-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenylformamid;
 oder ein Salz oder Solvat davon.

12. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch annehmbares

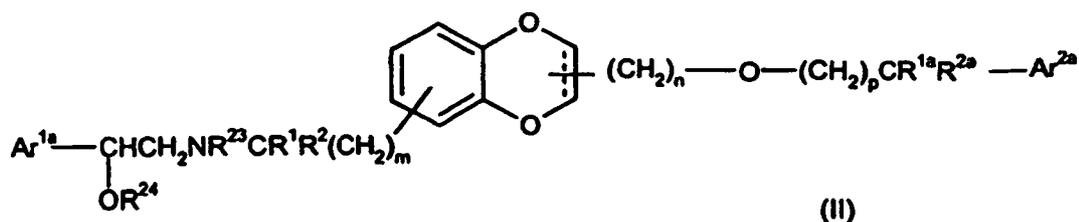
res Salz oder Solvat zur Verwendung in der medizinischen Therapie.

13. Pharmazeutische Formulierung, die eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Exzipienten und gegebenenfalls einen oder mehrere andere therapeutische Bestandteile umfaßt.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, Solvats oder physiologisch funktionellen Derivats davon in der Herstellung eines Medikaments für die Prophylaxe oder Behandlung eines klinischen Zustands, für den ein selektiver β_2 -Adrenorezeptoragonist angezeigt ist.

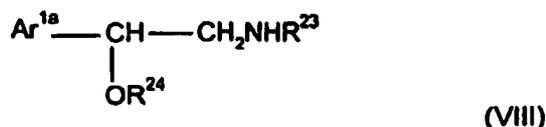
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 oder eines Salzes, Solvats oder physiologisch funktionellen Derivats davon, das folgendes umfaßt:

(a) Entschützen eines geschützten Zwischenprodukts, zum Beispiel der Formel (II)

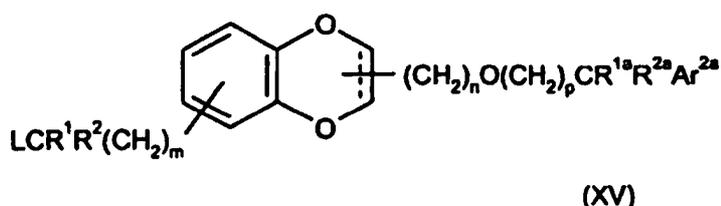


oder eines Salzes oder Solvats davon, worin R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , m , n , p und --- wie für die Verbindung der Formel (I) definiert sind, Ar^{1a} eine gegebenenfalls geschützte Form von Ar^1 darstellt; Ar^{2a} eine gegebenenfalls geschützte Form von Ar^1 darstellt, und R^{23} und R^{24} jeweils unabhängig entweder Wasserstoff oder ein Schutzgruppe sind, vorausgesetzt, daß die Verbindung der Formel (II) mindestens eine Schutzgruppe enthält;

(b) Alkylierung eines Amins der Formel



worin Ar^{1a} , R^{23} und R^{24} wie für Formel (II) definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (XV):



worin --- , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^{1a} , R^{2a} , m , n und p wie für die Verbindung der Formel (II) definiert sind und L eine wie für Formel (IX) definierte Abgangsgruppe ist;

gefolgt von den nachfolgenden Schritten in beliebiger Reihenfolge:

(i) optionelles Entfernen jedweder Schutzgruppen;

(ii) optionelle Trennung eines Enantiomers von einem Gemisch aus Enantiomeren;

(iii) optionelles Umwandeln des Produkts in ein entsprechendes Salz, Solvat oder physiologisch funktionelles Derivat davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen