



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 008 773 T2** 2008.01.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 633 715 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 008 773.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB2004/001850**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 735 621.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/108676**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.06.2004**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **16.12.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.03.2006**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **05.09.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **10.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 213/73** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0312832 04.06.2003 GB

(73) Patentinhaber:

Pfizer Inc., New York, N.Y., US

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(72) Erfinder:

BROWN, Alan Daniel, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB; LANE, Charlotte Alice Louise, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB; LEWTHWAITE, Russell Andrew, Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

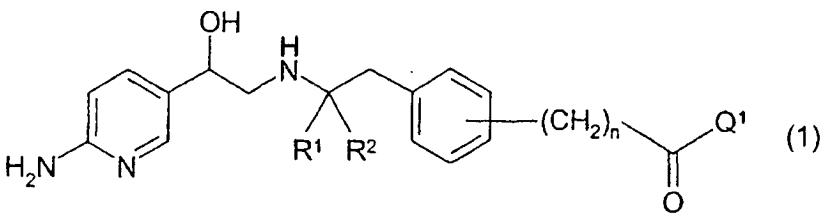
(54) Bezeichnung: **2-(6-AMINO-PYRIDIN-3-YL)-2-HYDROXYETHYLAMIN-VERBINDUNGEN ALS BETA 2-ADRENO-CEPTOREN AGONISTEN**

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 Erfindung bezieht sich auf $\beta 2$ -Agonisten der allgemeinen Formel (1):



worin R¹, R², n und Q¹ die nachstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen, und auf Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die bei der Herstellung von Zusammensetzungen, die diese enthalten, verwendet werden, und die Verwendungen dieser Derivate.

[0002] Adrenozeptoren sind Mitglieder der großen G-Protein-gekoppelten Rezeptorsuperfamilie. Die Adrenozeptorsubfamilie ist selbst unterteilt in die α - und β -Subfamilie, wobei die β -Subfamilie aus mindestens 3 Rezeptorsubtypen besteht: $\beta 1$, $\beta 2$ und $\beta 3$. Diese Rezeptoren zeigen unterschiedliche Expressionsmuster in Geweben von unterschiedlichen Systemen und Organen von Säugern. $\beta 2$ -adrenerge ($\beta 2$)-Rezeptoren werden hauptsächlich in Glattmuskelzellen exprimiert (z. B. vaskuläre, bronchiale, uterine oder intestinale Glattmuskeln), während $\beta 3$ -adrenerge Rezeptoren hauptsächlich in Fettgeweben exprimiert werden (deshalb könnten $\beta 3$ -Agonisten möglicherweise bei der Behandlung von Fettleibigkeit und Diabetes nützlich sein), und $\beta 1$ -adrenerge Rezeptoren werden hauptsächlich in Herzgewebe exprimiert (deshalb werden $\beta 1$ -Agonisten hauptsächlich als herzstimulierende Mittel verwendet).

[0003] Die Pathophysiologie und Behandlungen von Atemwegserkrankungen sind in der Literatur ausführlich besprochen worden (als Verweis siehe Barnes, P. J. Chest, 1997, 111:2, S. 17S-26S und Bryan, S. A. et al., Expert Opinion an investigational drugs, 2000, 9:1, S. 25-42), und deshalb wird hier nur eine kurze Zusammenfassung einbezogen, um gewisse Hintergrundinformationen bereitzustellen.

[0004] Glucocorticosteroide, Anti-leukotriene, Theophyllin, Cromone, Anticholinergika und $\beta 2$ -Agonisten bilden Arzneimittelklassen, die derzeit verwendet werden, um allergische und nicht-allergische Atemwegserkrankungen wie Asthma und chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) zu behandeln. Behandlungsrichtlinien für diese Krankheiten umfassen sowohl kurz als auch lang wirkende inhalierte $\beta 2$ -Agonisten. Kurz wirkende, schnell ausbrechende $\beta 2$ -Agonisten werden für die „rettende“ Bronchodilatation verwendet, während lang wirkende Formen anhaltende Linderung bereitstellen und als Erhaltungstherapie verwendet werden.

[0005] Bronchodilatation wird durch Agonismus des β 2-Adrenozeptors, der auf Atemwegsglattmuskelzellen exprimiert wird, vermittelt, was zur Relaxation und daher Bronchodilatation führt. Daher können als funktionelle Antagonisten β 2-Agonisten die Wirkungen von allen Bronchokonstriktorsubstanzen, einschließlich Leukotrien D4 (LTD4), Acetylcholin, Bradykinin, Prostaglandine, Histamin und Endotheline, verhindern und umkehren. Da β 2-Rezeptoren so ausgedehnt im Atemweg verteilt sind, können β 2-Agonisten ebenso andere Typen von Zellen befallen, die bei Asthma eine Rolle spielen. Beispielsweise ist berichtet worden, daß β 2-Agonisten Mastzellen stabilisieren können. Die Inhibierung der Freisetzung von Bronchokonstriktorsubstanzen kann so erfolgen, wie β 2-Agonisten die Bronchokonstriktion blockieren, die durch Allergene, Sport und kalte Luft induziert wird. Außerdem inhibieren die β 2-Agonisten die cholinerge Neurotransmission in den menschlichen Atemwegen, was zur verringerten cholinergen Reflexbronchokonstriktion führen kann.

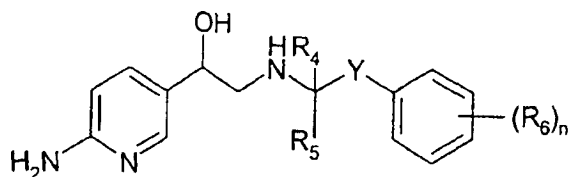
[0006] Zusätzlich zu den Atemwegen ist ebenso erkannt worden, daß β 2-Adrenozeptoren ebenso in anderen Organen und Geweben exprimiert werden, und daher β 2-Agonisten, wie die, die in der vorliegenden Erfindung beschrieben sind, Anwendung bei der Behandlung von anderen Krankheiten aufweisen können, wie, aber nicht beschränkt auf, die des Nervensystems, Frühgeburt, kongestive Herzinsuffizienz, Depression, Entzündungs- und allergische Hautkrankheiten, Schuppenflechte, proliferative Hautkrankheiten, Glaukom, und bei Zuständen, wo eine Verringerung des Magensäuregehalts, speziell bei Magengeschwür und peptischem Ulkus, von Vorteil ist.

[0007] Jedoch sind zahlreiche β -Agonisten in ihrer Verwendung aufgrund ihrer geringen Selektivität oder nachteiligen Nebenwirkungen, aktiviert durch hohe systemische Exposition und hauptsächlich vermittelt durch die Wirkung an den β -Adrenozeptoren, die außerhalb der Atemwege exprimiert werden (Muskeltremor, Tachykardie, Palpitationen, Ruhelosigkeit), beschränkt. Deshalb besteht ein Bedarf an verbesserten Mitteln in

dieser Klasse.

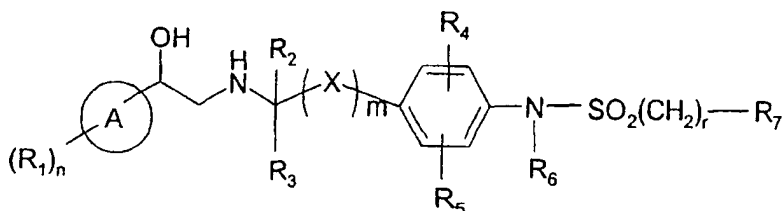
[0008] Folglich besteht nach wie vor ein Bedarf an neuen β 2-Agonisten, die ein geeignetes pharmakologisches Profil aufweisen würden, beispielsweise in Bezug auf Wirksamkeit, Selektivität und/oder pharmakodynamische Eigenschaften. In diesem Kontext bezieht sich die vorliegende Erfindung auf neue β 2-Agonisten.

[0009] Verschiedene 2-Amino-pyridinderivate wurden bereits synthetisiert. Beispielsweise offenbart das US-Patent US 4,358,455 Verbindungen mit einer zufälligen Aktivität entweder als beta-adrenerge Stimulanzien oder als beta-adrenerge Blocker der Formel:



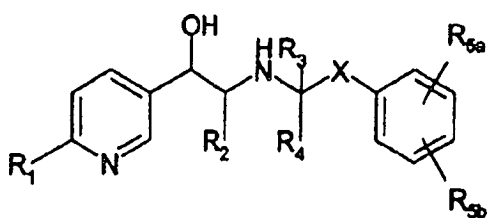
worin R_4 und R_5 unabhängig aus H und (C_1-C_3) -Alkyl ausgewählt sind; Y nämlich eine Methylengruppe sein kann, R_6 aus H, OH, Alkoxy, Methylendioxy, Halogen oder Alkyl ausgewählt ist; und n gleich 1 oder 2 ist.

[0010] Ein weiteres Beispiel betrifft die Patentanmeldung WO 95/29259, die selektive β 3-Agonisten (mit wenig β 1- und β 2-Aktivität) der Formel:



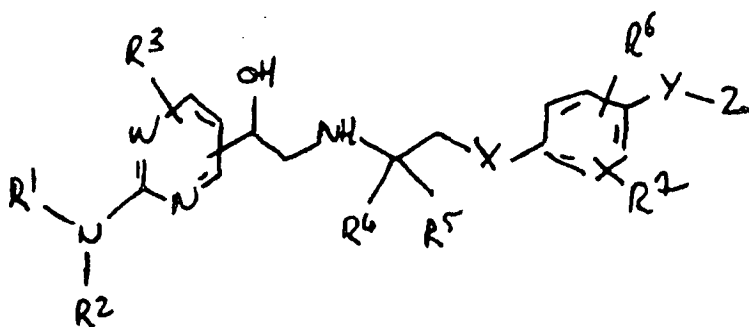
offenbart, worin A ein 6-gliedriger heterocyclischer Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen sein kann, ausgewählt aus O, S und N; R_1 Amino sein kann und n gleich 1 sein kann; R_2 , R_3 unabhängig H oder (C_1-C_{10}) -Alkyl sein können; m 0 oder 1 ist und X eine Methylengruppe sein kann; R_4 , R_5 H sein können; R_6 H oder (C_1-C_{10}) -Alkyl ist; r 0 bis 3 ist und R_7 ein Phenyl sein kann, das 0- bis 5mal durch zahlreiche Substituenten (OH, Oxo, Hal, CN usw.) substituiert ist.

[0011] Andere 2-Amino-pyridinderivate werden ebenso in US 5,714,506 als selektive β 3-Agonisten offenbart. Sie weisen spezieller die Formel:



auf, worin R_1 Amino sein kann; R_2 H oder (C_1-C_8) -Alkyl ist; R_3 und R_4 unabhängig H oder (C_1-C_{12}) -Alkyl sein können; X eine $-(CH_2)_n$ -Gruppe sein kann, wobei n aus 1, 2 und 3 ausgewählt ist; und R_{5a} und R_{5b} aus $-CONR_2R_2$, $-O-CH_2-CONR_2R_2$, Aryl, $-CH_2$ -Alkoxy, $-CH_2-CONR_2R_2$ ausgewählt sein kann, worin R_2 H oder (C_1-C_6) -Alkyl ist.

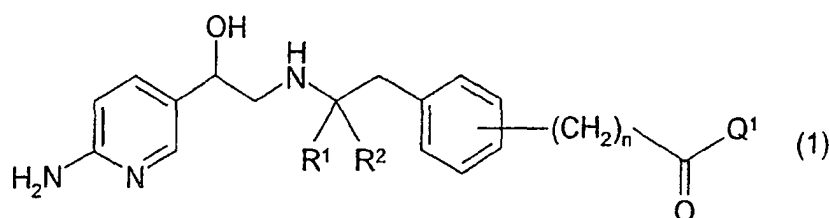
[0012] WO 96/35671 offenbart Verbindungen der Formel



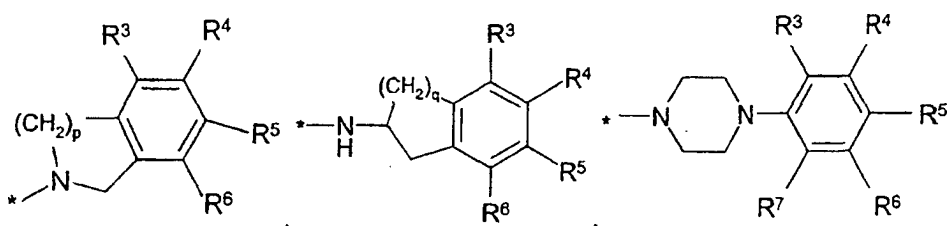
und deren Verwendung für die Behandlung von Krankheiten wie Fettleibigkeit und Diabetes.

[0013] Jedoch zeigte keines der gezeigten 2-Amino-pyridinderivate eine selektive $\beta 2$ -Agonistenaktivität, was deren Verwendung als wirksame Arzneimittel bei der Behandlung der $\beta 2$ -vermittelten Krankheiten und/oder Zustände, insbesondere allergischen und nicht-allergischen Atemwegserkrankungen oder anderen Krankheiten, wie die zuvor zitierten, erlaubt.

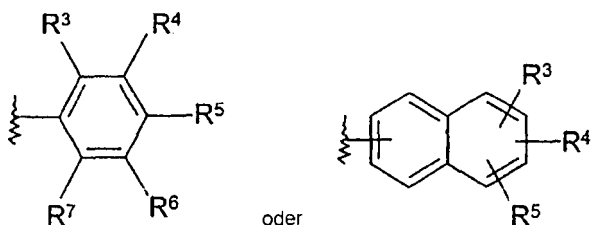
[0014] Die Erfindung bezieht sich auf die Verbindungen der allgemeinen Formel (1):



worin die $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ -Gruppe in der meta- oder para-Stellung vorliegt, R^1 und R^2 unabhängig aus H und $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ausgewählt sind, n 0, 1 oder 2 ist und Q^1 eine Gruppe, ausgewählt aus:



und einer Gruppe $\text{*NR-Q}^2\text{-A}$, ist, worin p 1, 2 oder 3 ist, q 1 oder 2 ist, Q^2 eine direkte Bindung oder ein $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert durch OH, R H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert durch OH, und A $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls durch ein oder mehrere Kohlenstoffatome, bevorzugt 1 oder 2 Kohlenstoffatome, überbrückt ist, Tetrahydropyranyl, Piperidiny, Tetrahydrothiopyranyl, Pyridyl oder eine Gruppe ist, ausgewählt aus:



worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkyl, OR^9 , SR^9 , Halogen, CF_3 , OCF_3 , $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^9$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, CONR^8R^9 , NR^8R^9 , NHCOR^8 , $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$ und Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder Hydroxy($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl, ausgewählt sind;

worin m eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 0, 1 und 2, und R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus H oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ausgewählt sind, und der $*$ den Anlagerungspunkt an die Carbonylgruppe darstellt;

oder, wenn geeignet, deren pharmazeutisch akzeptable Salze und/oder Isomere, Tautomere, Solvate oder isotope Varianten davon.

[0015] Die Verbindungen der Erfindung sind selektive Agonisten der β_2 -Rezeptoren, die für die Behandlung von β_2 -vermittelten Krankheiten und/oder Zuständen besonders nützlich sind, indem sie ausgezeichnete Wirksamkeit zeigen, insbesondere wenn sie über den Inhalationsweg verabreicht werden.

[0016] Bevorzugt bedeutet der Ausdruck „selektiv“, daß die Verbindungen der Formel (1) eine Agonistenwirksamkeit für den β_2 -Rezeptor zeigen, die mindestens etwa das 50fache höher als für den β_3 -Rezeptor und mindestens etwa das 500fach höher als für den β_1 -Rezeptor ist.

[0017] Bevorzugt zeigen die Verbindungen der Formel (1) eine Agonistenwirksamkeit für den β_2 -Rezeptor, wie weniger als 10 nM beträgt, wie durch den hierin beschriebenen zellbasierenden Assay gemessen.

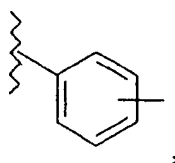
[0018] In der obigen allgemeinen Formel (1) geben C_1 - C_4 -Alkyl und C_1 - C_4 -Alkylen eine geradkettige oder verzweigte Gruppe an, die 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält. Dies trifft ebenso zu, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten von anderen Resten auftreten, beispielsweise in Hydroxy(C_1 - C_4)-alkyl, O-(C_1 - C_4)-Alkylresten, S-(C_1 - C_4)-Alkylresten usw. Beispiele von geeigneten (C_1 - C_4)-Alkylresten sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl... Hydroxy(C_1 - C_4)-alkylreste sind Alkylreste, die durch einen Hydroxy(OH)-Substituenten substituiert sind. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten diese Reste einen Hydroxysubstituenten, der an jeder Stellung an dem Alkylrest lokalisiert sein kann. Beispiele von geeigneten Hydroxy(C_1 - C_4)-alkylresten sind Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl usw.

[0019] Der Ausdruck „ C_3 - C_7 -Cycloalkyl“ umfaßt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl. Eine bevorzugte Cycloalkylgruppe ist Cyclohexyl.

[0020] Das C_3 - C_7 -Cycloalkyl, worin 2 Kohlenstoffatome oder mehr gegebenenfalls durch ein oder mehrere Kohlenstoffatome überbrückt sind, umfaßt Adamantanyl, Bicyclo[3.1.1]heptan, Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan.

[0021] Schließlich gibt Halogen ein Halogenatom an, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fluor, Chlor, Brom und Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

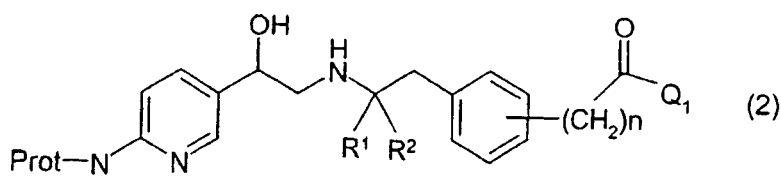
[0022] Im Folgenden bedeutet die freie Bindung an der Phenylgruppe, wie in der nachstehenden Struktur,



daß das Phenyl in der meta- oder para-Stellung substituiert sein kann.

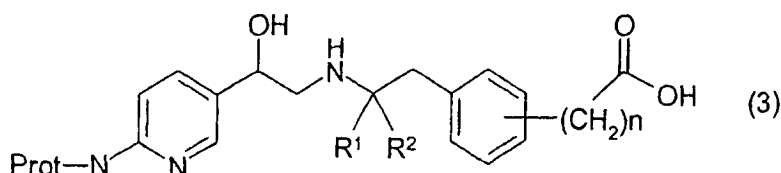
[0023] Die 2-Amino-pyridinderivate der Formel (1) können unter Verwendung konventioneller Verfahrensweisen hergestellt werden, wie durch die folgenden illustrativen Verfahren, wobei R^1 , R^2 , Q^1 und n wie zuvor für die 2-Amino-pyridinderivate der Formel (1) definiert sind, wenn nicht anders angegeben.

[0024] Die 2-Amino-pyridinderivate der Formel (1) können durch die Entfernung der Schutzgruppe(en) „Prot“ aus der Verbindung der Formel (2):

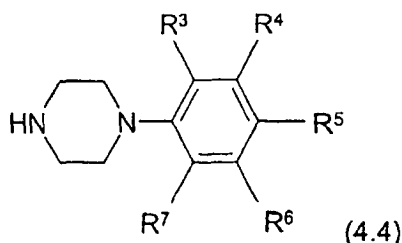
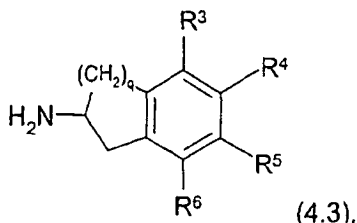
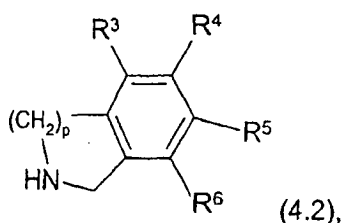


worin R^1 , R^2 , Q^1 und n wie zuvor für die 2-Amino-pyridinderivate der Formel (1) beschrieben sind und Prot eine geeigneten Schutzgruppe (oder 2 geeignete Schutzgruppen) für das Amino-pyridin ist, das tert-Butoxycarbonyl, Acyl oder 2,5-Dimethylpyrrol umfaßt, aber nicht darauf beschränkt ist, durch Verfahren, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, wie Standardmethodologie zum Spalten von Stickstoffschutzgruppen, wie in Lehrbüchern gefunden (z. B. T. W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981), hergestellt werden.

[0025] Die Verbindung der Formel (2) kann durch Verknüpfung einer Säure der Formel (3):



worin Prot, R¹, R² und n wie zuvor definiert sind,
mit einem Amin der Formel NRH-Q²-A (4.1),



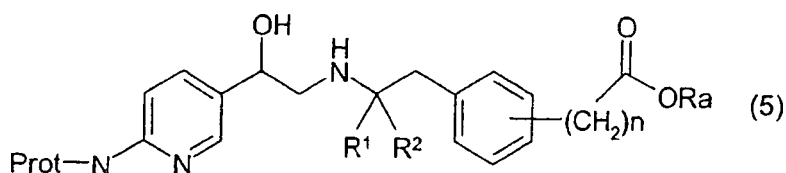
oder

worin p, q, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ wie zuvor definiert sind, hergestellt werden.

[0026] Die Verknüpfung der Säure (3) mit dem Amin (4.1), (4.2), (4.3) oder (4.4) wird im allgemeinen in einem Überschuß des Amins mit einem konventionellen Verknüpfungsmittel (z. B. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid) gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators (z. B. 1-Hydroxybenzotriazolhydrat oder 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol) und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären Aminbase (z. B. N-Methylmorpholin, Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin) durchgeführt. Die Reaktion kann in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Pyridin, N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dichlormethan oder Ethylacetat, und bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 40 °C (Raumtemperatur) durchgeführt werden.

[0027] Das (4.1), (4.2), (4.3) oder (4.4) ist entweder kommerziell erhältlich oder kann durch konventionelle Verfahren, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, (z. B. Acylierung, Sulfonylierung, Reduktion, Oxidation, Alkylierung, Schutz, Entschützung usw.) aus kommerziell erhältlichem Material hergestellt werden.

[0028] Die Säure der Formel (3) kann aus dem entsprechenden Ester der Formel (5):

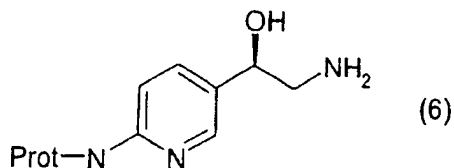


worin Prot, R¹, R², Ra und n wie zuvor definiert sind, gemäß irgendeinem Verfahren, das dem Fachmann allgemein bekannt ist, hergestellt werden, um eine Säure aus einem Ester herzustellen.

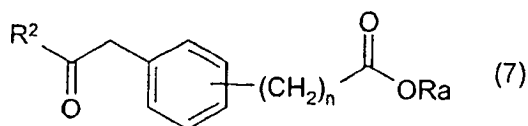
[0029] Bei einem typischen Verfahren wird die Hydrolyse des Esters, wodurch eine Säure erhalten wurde, gemäß irgendeinem Verfahren, das dem Fachmann allgemein bekannt ist, durchgeführt, um eine Säure aus einem Ester herzustellen, ohne den Rest des Moleküls zu modifizieren. Beispielsweise kann der Ester durch die Behandlung mit wässriger Säure oder Base (z. B. Chlorwasserstoff, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid oder Lithiumhydroxid) gegebenenfalls in Gegenwart eines Hilfslösungsmittels (z. B. Tetrahydrofuran/1,4-Dioxan), bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 100 °C für eine Zeitdauer von 1 bis 40 Stunden hydrolysiert werden.

[0030] Der Ester der Formel (5) kann gemäß unterschiedlicher Wege in Abhängigkeit der Wahl von R^1 und R^2 hergestellt werden.

[0031] Wenn R^1 Wasserstoff ist, R^2 (C_1 - C_4)-Alkyl ist und n nicht 0 ist, dann kann der Ester der Formel (5) durch die Umsetzung eines Amins der Formel (6):



mit einem Überschuß eines Ketons der Formel (7):

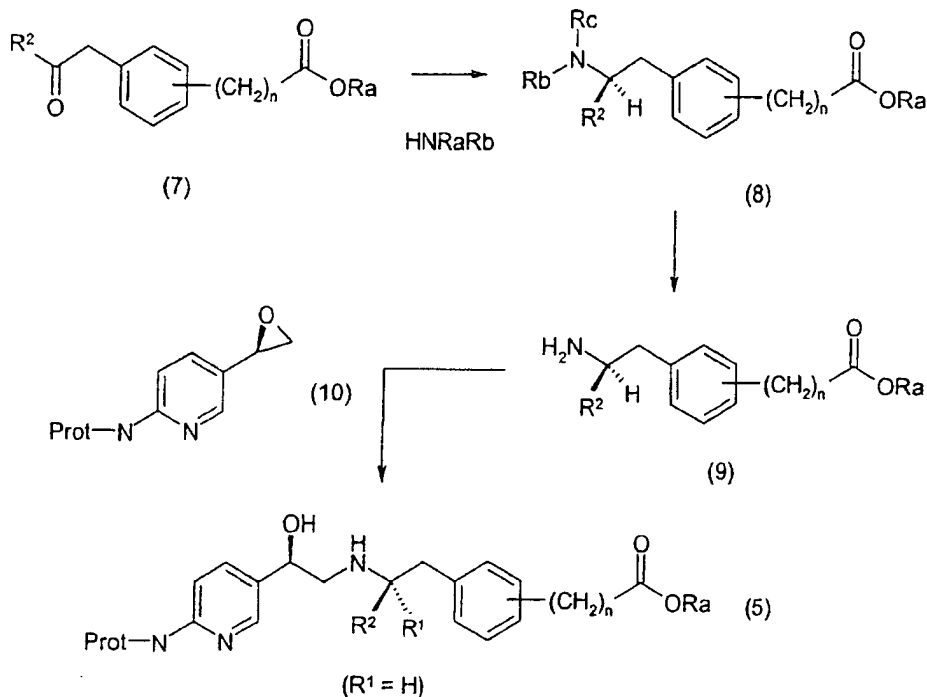


worin Prot, R^2 , Ra und n wie zuvor definiert sind, unter Bildung einer Zwischenverbindung hergestellt werden, die durch ein geeignetes Reduktionsmittel (z. B. Natriumcyanoborhydrid der Formel $NaCN(BH)_3$ oder Natriumtriaceoxyborhydrid der Formel $Na(OAc)_3BH$) gegebenenfalls in Gegenwart von Essigsäure reduziert wird. Die Reaktion wird im allgemeinen in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 80 °C für 3 bis 72 Stunden durchgeführt, was die Verbindung der Formel (5) als ein Gemisch aus Diastereomeren ergibt. Gemäß einer anderen Alternative kann die Reduktion in Gegenwart eines Trocknungsmittels, wie Molekularsieben oder Magnesiumsulfat, durchgeführt werden.

[0032] Das Amin der Formel (6) kann hergestellt werden, ausgehend von einem 2-Amino-5-brompyridin, wie in EP 1 078 924 oder WO 99/32475 beschrieben.

[0033] Alternativ kann der Ester der Formel (5) gemäß Schema 1 wie folgt hergestellt werden:

Schema 1



worin n , Ra und Prot wie zuvor definiert sind und Rb und Rc irgendwelche geeigneten Substituenten darstellen, so daß $HNRbRc$ ein chirales Amin ist (beispielsweise kann Rb Wasserstoff sein und kann Rc eine α -Methylbenzylgruppe sein) und die Bindungen zwischen N und Rb und N und Rc können leicht gespalten werden, wodurch das freie Amin der Formel (9) erhalten wird.

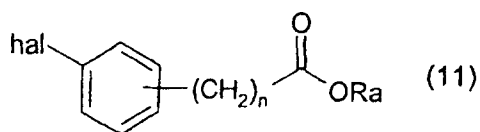
[0034] Bei einem typischen Verfahren wird das Keton der Formel (7) mit einem geeigneten chiralen nicht-racemischen Amin HNRbRc umgesetzt (z. B. α -Methylbenzylamin oder jedes andere kommerziell erhältliche chirale nicht-racemische Amin), um ein chirales Zwischenprodukt zu bilden, das durch ein geeignetes Reduktionsmittel (z. B. Natriumcyanoborhydrid der Formel $\text{NaCN}(\text{BH})_3$ oder Natriumtriacetatoxyborhydrid der Formel $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$) gegebenenfalls in Gegenwart von Natriumacetat oder Essigsäure und ebenso gegebenenfalls in Gegenwart eines Trocknungsmittels (z. B. Molekularsieve, Magnesiumsulfat) reduziert wird, wie zuvor beschrieben. Das resultierende Produkt wird dann in das Hydrochloridsalz umgewandelt und selektiv aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Gemisch aus Lösungsmitteln (z. B. Isopropanol, Ethanol, Methanol, Diisopropylether oder Diisopropylether/Methanol) kristallisiert, wodurch das diastereomerenreine Produkt der Formel (8) oder sein Enantiomer erhalten wurde, wenn das entgegengesetzte Enantiomer desamins HNRbRc verwendet wird.

[0035] Das geschützte Amin der Formel (8) wird dann gespalten, wodurch das entsprechende freie Amin der Formel (9) erhalten wurde, unter Verwendung von Standardmethodologie zum Spalten von Stickstoffschutzgruppen, wie die, die in dem Lehrbuch gefunden werden (siehe beispielsweise T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981). Wenn ein α -Methylbenzylamin verwendet wird, dann kann die Spaltung unter Verwendung von Ammoniumformiat und Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff der Formel $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ als Katalysator durchgeführt werden.

[0036] Das Amin der Formel (9) wird dann mit einem Epoxid der Formel (10) in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch (z. B. Dimethylsulfoxid/Toluol) bei einer Temperatur zwischen 20 °C und 80 °C und gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators für 8 bis 40 Stunden umgesetzt, wodurch der Ester der Formel (5) erhalten wird.

[0037] Das Epoxid der Formel (10) kann hergestellt werden, ausgehend von einem 2-Amino-5-brom-pyridin, wie in EP 1 078 924 oder WO 99/32475 beschrieben.

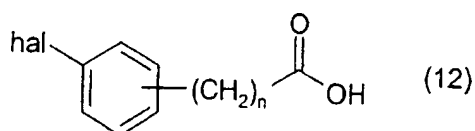
[0038] Das oben beschriebene Keton der Formel (7) kann durch Enolatarylierung eines Arylhalogenids der Formel (11) hergestellt werden:



worin Ra und n wie zuvor definiert sind, und Hal ein Halogenatom darstellt, das Fluor, Chlor und Brom umfaßt, aber nicht darauf beschränkt ist.

[0039] Bei einem typischen Verfahren wird das Arylhalogenid der Formel (11) mit einem Zinnenolat, erzeugt in situ durch die Behandlung eines Vinylacetats (z. B. Isoprenylacetat mit Trin-butylzinnmethoxid der Formel Bu_3SnOMe), in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators (Palladiumacetat/Tri-ortho-tolylphosphin der Formel $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) in einem nicht-polaren Lösungsmittel (z. B. Toluol, Benzol, Hexan) umgesetzt. Bevorzugt wird die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 80 °C und 110 °C für 6 bis 16 Stunden durchgeführt.

[0040] Das Arylhalogenid der Formel (11) kann durch Veresterung der entsprechenden Säure der Formel (12):



worin Hal wie zuvor definiert ist, gemäß irgendeinem Verfahren, das dem Fachmann allgemein bekannt ist, hergestellt werden, um einen Ester aus einer Säure herzustellen, ohne den Rest des Moleküls zu modifizieren.

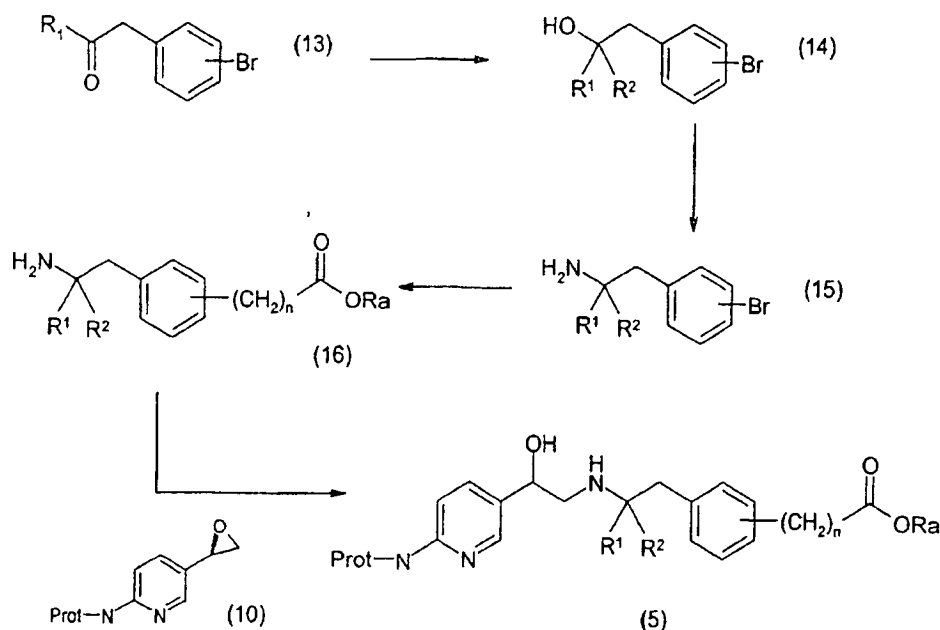
[0041] Bei einem typischen Verfahren wird die Säure der Formel (12) mit einem alkoholischen Lösungsmittel der Formel RaOH , worin Ra wie zuvor definiert ist, in Gegenwart einer Säure, wie Chlorwasserstoff, bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 40 °C (Raumtemperatur) für 8 bis 16 Stunden umgesetzt.

[0042] Gemäß einer anderen Alternative wird die Säure der Formel (12) mit einem Bromalkyl der Formel RaBr in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Cäsiumcarbonat, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran) bei einer Temperatur und für eine Zeit, wie hierin zuvor genannt, umgesetzt.

[0043] Die Säure der Formel (12) ist entweder ein kommerzielles Produkt oder kann durch konventionelle Verfahren, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, hergestellt werden.

[0044] Wenn R_1 und R_2 beide kein Wasserstoff sind und n nicht 0 ist, dann kann der Ester der Formel (5) gemäß Schema 2 wie folgt hergestellt werden:

Schema 2



worin R_1 , R_2 , Ra und Prot' wie zuvor definiert sind.

[0045] Bei einem typischen Verfahren wird das Halogenketon der Formel (13) mit einem „aktivierten“ Alkyl (Organometallalkyl, wie R^2MgBr , R^2MgCl oder R^2Li) umgesetzt, wodurch der entsprechende tertiäre Alkohol der Formel (14) erhalten wird. Diese Organometalladdition wird im allgemeinen in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Ether, Cyclohexan oder 1,4-Dioxan, bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 40 °C (Raumtemperatur) für 1 bis 24 Stunden durchgeführt.

[0046] Der tertiäre Alkohol der Formel (14) wird dann mit einem Alkylnitril (z. B. Acetonitril, Chloracetonitril) in Gegenwart einer Säure (z. B. Schwefelsäure, Essigsäure) umgesetzt, wodurch ein geschütztes Zwischenprodukt erhalten wird, das wiederum unter Verwendung von Standardmethodologie zum Spalten von Stickstoffschutzgruppen gespalten wird, wie die, die in Lehrbüchern genannt werden, wodurch das Amin der Formel (15) erhalten wird.

[0047] Das Amin der Formel (15) wird dann zu dem Boronsäureester durch die Behandlung mit einer geeigneten Borquelle (z. B. Pinacolboran, Bis(pinacolato)dibor) in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators (z. B. Palladium(II)acetat/Tri-ortho-tolylphosphin der Formel $Pd(OAc)_2/P(o-tol)_3$ oder (Diphenylphosphino)ferrocenylpalladium(II)chlorid der Formel $dppfPdCl_2$) umgewandelt. Die Reaktion wird im allgemeinen in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid oder Toluol, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base (z. B. Kaliumacetat), bei einer Temperatur zwischen 60 °C und 110 °C für eine Zeitdauer von 4 bis 24 Stunden durchgeführt. Der intermediäre Boronsäureester wird dann mit Ethylbromacetat in Gegenwart eines geeigneten Palladiumkatalysators (z. B. Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) der Formel $Pd(PPh_3)_4$, Palladium(II)acetat/Tri-ortho-tolylphosphin der Formel $Pd(OAc)_2/P(o-tol)_3$ oder (Diphenylphosphino)ferrocenylpalladium(II)chlorid der Formel $dppfPdCl_2$) verknüpft, wodurch die Verbindung der Formel (16) erhalten wird.

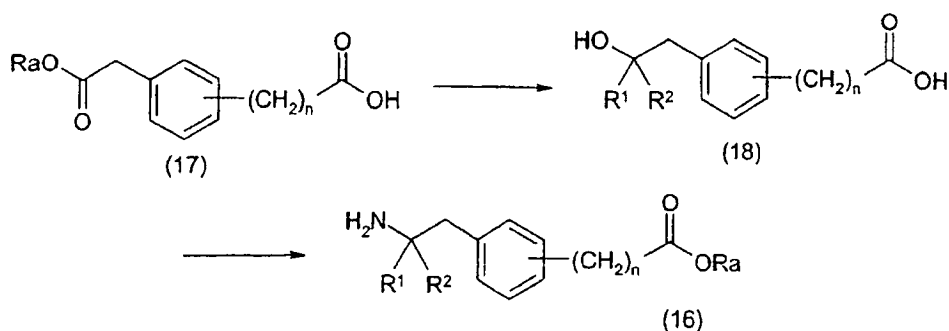
[0048] Die Verbindung der Formel (5) wird schließlich durch die Umsetzung der Verbindung der Formel (16)

mit dem Epoxid der Formel (10), wie zuvor beschrieben, erhalten.

[0049] Die Verbindung der Formel (13) ist entweder kommerziell erhältlich oder kann leicht aus kommerziellen Verbindungen durch konventionelle Verfahren, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, hergestellt werden.

[0050] Alternativ kann das Amin der Formel (16) gemäß Schema 3 wie folgt hergestellt werden:

Schema 3



worin R¹, R² und Ra wie zuvor definiert sind.

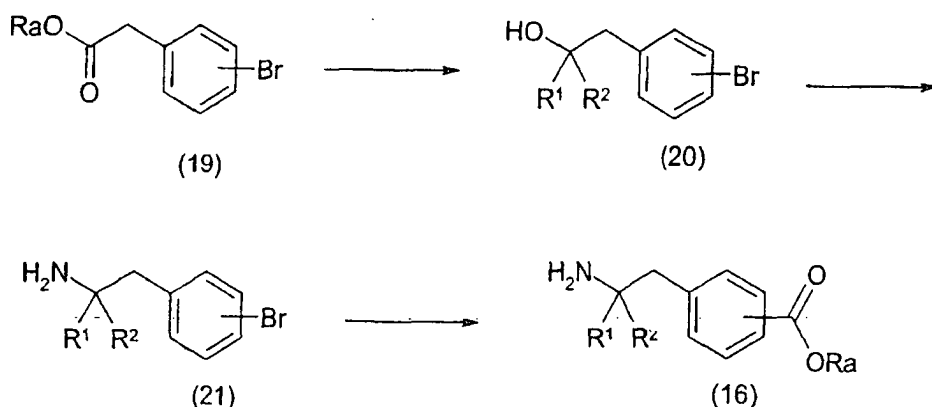
[0051] Bei einem typischen Verfahren wird der Ester der Formel (17) mit einem „aktivierten“ Alkyl (Organometallalkyl, wie R²MgBr, R²MgCl oder R²Li) umgesetzt, wodurch der entsprechende tertiäre Alkohol der Formel (18) unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens erhalten wird.

[0052] Der tertiäre Alkohol der Formel (18) wird dann mit einem Alkyl nitril (z. B. Acetonitril, Chloracetonitril) in Gegenwart einer Säure (z. B. Schwefelsäure, Essigsäure) behandelt, wodurch ein geschütztes Zwischenprodukt erhalten wird, das wiederum unter Verwendung von Standardmethodologie zum Spalten der Stickstoffschutzgruppe gespalten wird, wie die, die in den Lehrbüchern erwähnt wird. Die resultierende Aminosäure wird dann unter Verwendung des hierin beschriebenen Verfahrens verestert, wodurch das Amin der Formel (16) erhalten wird.

[0053] Die Verbindung der Formel (17) ist entweder kommerziell erhältlich oder kann leicht aus kommerziellen Verbindungen durch konventionelle Verfahren, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, hergestellt werden.

[0054] Wenn n gleich 0 ist, dann kann das Amin der Formel (16) gemäß dem folgenden Schema hergestellt werden:

Schema 4



worin R¹, R² und Ra wie zuvor definiert sind.

[0055] Bei einem typischen Verfahren wird der Ester der Formel (19) mit einem „aktivierten“ Alkyl (Organometallalkyl, wie R²MgBr, R²MgCl oder R²Li) umgesetzt, wodurch der entsprechende tertiäre Alkohol der Formel (20) unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens erhalten wird.

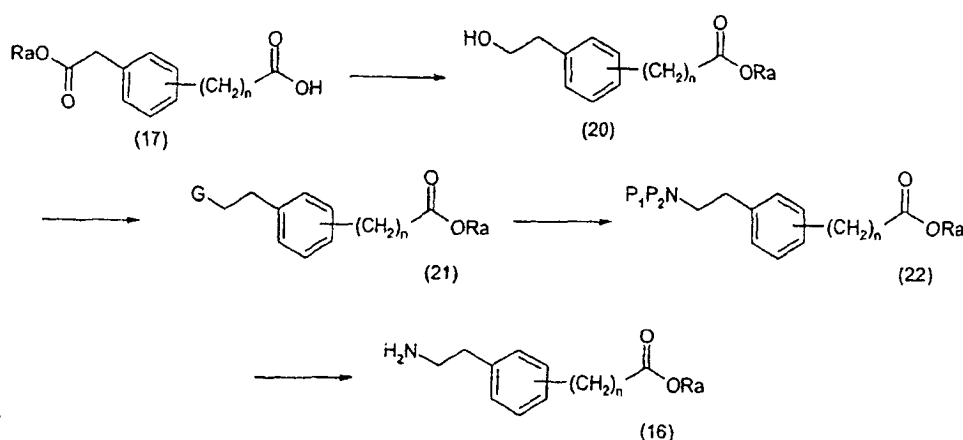
[0056] Der tertiäre Alkohol der Formel (20) wird dann mit einem Alkylnitril (z. B. Acetonitril, Chloracetonitril) in Gegenwart einer Säure (z. B. Schwefelsäure, Essigsäure) behandelt, wodurch ein geschütztes Zwischenprodukt erhalten wird, das wiederum unter Verwendung von Standardmethodologie zum Spalten von Stickstoffschutzgruppen gespalten wird, wie die, die in den Lehrbüchern erwähnt wird, wodurch das Bromamin (21) erhalten wird.

[0057] Das resultierende Bromamin (21) wird mit einem geeigneten Palladiumkatalysator (z. B. [1,1'-Bis(di-phenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)) unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre unter Verwendung von RaOH als Lösungsmittel (z. B. MeOH, EtOH) bei erhöhter Temperatur (100 °C) und erhöhtem Druck (100 psi) behandelt, wodurch der Ester der Formel (16) erhalten wird.

[0058] Die Verbindung der Formel (19) ist entweder kommerziell erhältlich oder kann leicht aus kommerziellen Verbindungen durch konventionelle Verfahren, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, hergestellt werden.

[0059] Alternativ kann, wo sowohl R¹ als auch R² H sind, das Amin der Formel (16) gemäß Schema 5 wie folgt hergestellt werden:

Schema 5



worin Ra wie zuvor definiert ist.

[0060] Bei einem typischen Verfahren wird der Ester der Formel (17) mit einem Reduktionsmittel (wie LiAlH_3) reduziert, wodurch der entsprechende primäre Alkohol der Formel (20) unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens erhalten wird.

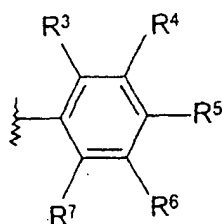
[0061] Der tertiäre Alkohol der Formel (20) wird dann behandelt, um eine Aktivierungsgruppe (G) zu erhalten (Halogen, Mesylat, Tosylat), unter Verwendung von Standardmethodologie für die Alkoholaktivierung, wie die, die in den Lehrbüchern erwähnt wird. Die resultierende Aktivierungsgruppe wird dann durch eine Stickstoffenthaltende Gruppe (wie Azid, Phthalamid) unter Verwendung von Standardmethodologie für die nucleophile Substitution, wie die in den Lehrbüchern erwähnte, verschoben. Das Amin wird dann durch Hydrolyse (Hydroxid, Hydrazin) oder Reduktion (Hydrierung, Reduktionsagens wie LiAlH_4) der Stickstoff-enthaltenden Gruppe freigesetzt, wodurch das Amin der Formel (16) erhalten wird.

[0062] Alle obigen Reaktionen und die Herstellungen von neuen Ausgangsmaterialien, die in den vorhergehenden Verfahren verwendet werden, sind konventionell, und entsprechende Reagenzien und Reaktionsbedingungen für ihre Leistung und Herstellung sowie Verfahren zum Isolieren der gewünschten Produkte werden dem Fachmann in bezug auf die Literaturpräzedenzfälle und die Beispiele und Präparate hierzu offensichtlich sein.

[0063] Für einige der Schritte des hier oben beschriebenen Verfahrens zur Herstellung der 2-Aminopyridinderivate der Formel (1) kann es notwendig sein, die möglichen reaktiven Funktionen zu schützen, die nicht umgesetzt werden sollen, und die Schutzgruppen folglich zu spalten. In einem solchen Fall kann jeder kompatible schützende Rest verwendet werden. Insbesondere können Verfahren zum Schützen und Entschützen dieser verwendet werden, wie die, die von T. W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) oder von McOMIE (Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973) beschrieben sind.

[0064] Ebenso können die 2-Amino-pyridinderivate der Formel (1) sowie das Zwischenprodukt für die Herstellung davon gemäß verschiedener allgemein bekannter Verfahren, wie beispielsweise Kristallisation oder Chromatographie, gereinigt werden.

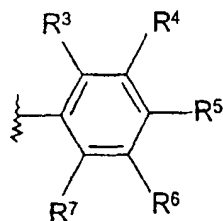
[0065] Verbindungen der Formel (1), worin n 1 oder 2 ist, Q¹ eine Gruppe *-NH-Q²-A ist, worin Q² ein C₁-C₄-Alkylen ist und A eine Gruppe



ist, worin R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ wie oben definiert sind, sind besonders bevorzugt.

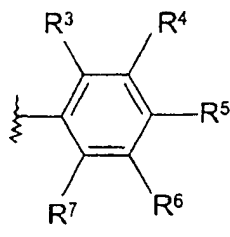
[0066] Die folgenden Substituenten sind im allgemeinen bevorzugt:

- R¹ ist H und R² ist C₁-C₄-Alkyl, stärker bevorzugt CH₃, oder R¹ und R² sind gleich oder verschieden und sind aus C₁-C₄-Alkyl ausgewählt, stärker bevorzugt sind R¹ und R² beide CH₃ und/oder,
- n ist 1 und/oder
- Q² ist aus -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- und -CH(CH₃)- ausgewählt, stärker bevorzugt ist Q² -CH₂- und/oder
- A ist eine Gruppe der Formel:



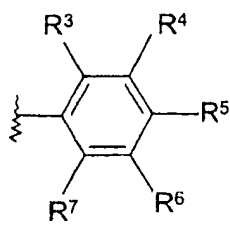
worin R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und aus H, C₁-C₄-Alkyl, OR⁹, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOR⁹, C(=O)NR⁸R⁹, SO₂NR⁸R⁹ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R³ bis R⁷ gleich H sind, wobei R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und aus H oder C₁-C₄-Alkyl ausgewählt sind.

[0067] Bevorzugt ist A eine Gruppe der Formel:



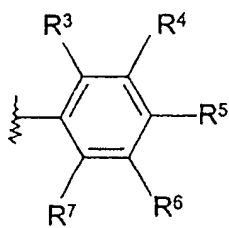
worin R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und aus H, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R³ bis R⁷ gleich H sind.

[0068] Bevorzugt ist A eine Gruppe der Formel:



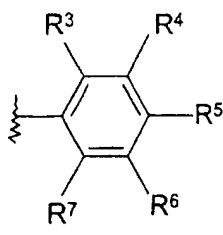
worin R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und aus H, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens drei von R³ bis R⁷ gleich H sind.

[0069] Bevorzugt ist A eine Gruppe der Formel:



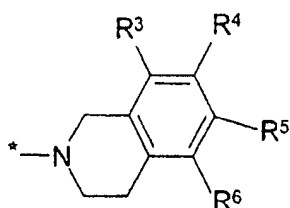
worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 aus H, CH_3 , OH, Cl, OCH_2CH_3 ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens drei von R^3 bis R^7 gleich H sind.

[0070] Bevorzugt ist A eine Gruppe der Formel:



worin mindestens eines von R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 anders als Wasserstoff ist.

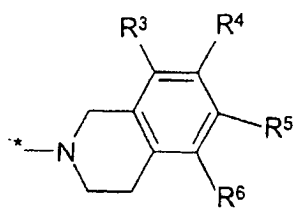
[0071] Andere bevorzugte Verbindungen sind die, worin n 1 oder 2 ist und Q^1



ist, worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und aus H, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, OR^9 , SR^9 , Halogen, CF_3 , OCF_3 , COOR^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, CONR^8R^9 , NR^8R^9 , NHCOR^9 ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R^3 bis R^6 gleich H sind;

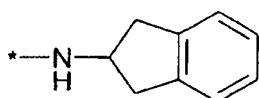
worin R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und aus H oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ausgewählt sind.

[0072] Bevorzugt ist Q^1



worin R^3 , R^4 , R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und aus H und OR^9 ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R^3 bis R^6 gleich H sind; worin R^9 aus H oder $\text{C-C}_4\text{-Alkyl}$ ausgewählt ist.

[0073] Andere bevorzugte Verbindungen sind die, worin n 1 oder 2 ist und Q^1



ist.

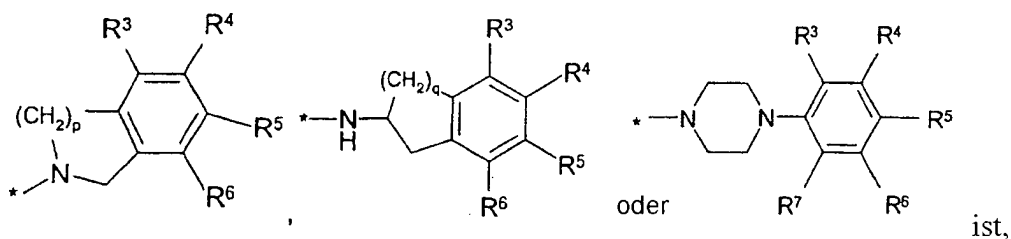
[0074] Andere bevorzugte Verbindungen sind die, worin n 1 oder 2 ist und Q^1 eine Gruppe $^*\text{-NH-Q}^2\text{-A}$ ist, worin Q^2 ein $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ ist und A ein Pyridin-2-yl ist.

[0075] Andere bevorzugte Verbindungen sind die, worin n 1 oder 2 ist und Q¹ eine Gruppe *-NH-Q²-A ist, worin Q² ein C₁-C₄-Alkylen ist und A Naphthyl ist.

[0076] Andere bevorzugte Verbindungen sind die, worin n 1 oder 2 ist und Q¹ eine Gruppe *-NH-Q²-A ist, worin Q² ein C₁-C₄-Alkylen ist und A C₃-C₇-Cycloalkyl ist, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls durch ein oder mehrere Kohlenstoffatome überbrückt ist. Bevorzugt ist A Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Adamantanyl.

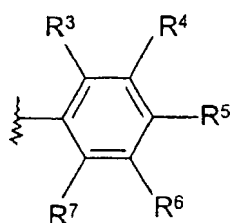
[0077] Andere bevorzugte Verbindungen sind die, worin n 1 oder 2 ist und Q¹ eine Gruppe *-NH-Q²-A ist, worin Q² ein C₁-C₄-Alkylen ist und A Naphthyl, substituiert mit OH, ist.

[0078] Andere bevorzugte Verbindungen sind die der Formel (1), worin n 0 oder 1 ist und Q¹ eine Gruppe der Formel:



worin p 2 oder 3 ist, q 2 ist, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und aus H und OH ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens eines von R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ OH ist.

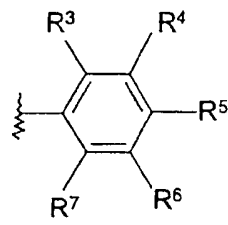
[0079] Andere bevorzugte Verbindungen sind die der Formel (1), worin n 0 oder 1 ist, R¹H oder C₁-C₄-Alkyl ist, R² C₁-C₄-Alkyl ist und Q¹ eine Gruppe *-NR-Q²-A ist, worin A die Formel:



aufweist, worin R, R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ wie zuvor definiert sind.

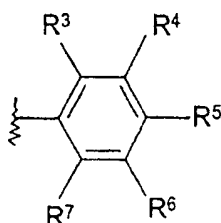
[0080] Die folgenden Substituenten sind im allgemeinen bevorzugt:

- R¹ ist H und R² ist C₁-C₄-Alkyl, stärker bevorzugt CH₃, oder R¹ und R² sind gleich oder verschieden und sind aus C₁-C₄ Alkyl ausgewählt, stärker bevorzugt sind R¹ und R² beide CH₃ und/oder,
- R ist aus H, CH₃, CH₂CH₃ und Phenyl, substituiert durch OH, ausgewählt und/oder
- Q² ist eine direkte Bindung oder ist aus -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₄-, -CH₂-C(CH₃)₂- und -CH₂-CH(OH)- ausgewählt, und/oder
- A ist eine Gruppe der Formel:



worin R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und aus H, C₁-C₄-Alkyl, OR⁹, Cl, F, CF₃, COOR⁹, SO₂(C₁-C₄)Alkyl und Phenyl, substituiert durch OH oder Hydroxy(C₁-C₄)alkyl, ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R³ bis R⁷ gleich H sind, worin R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und aus H oder C₁-C₄-Alkyl ausgewählt sind.

[0081] Bevorzugt weist A die Formel



auf, worin R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und aus H, CH₃, C(CH₃)₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, COOCH₃, SO₂-CH₂CH₃ und Phenyl, substituiert durch OH oder durch -CH₂-OH, ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R³ bis R⁷ gleich H sind.

[0082] Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (1), wie in dem Beispielabschnitt nachstehend beschrieben, z. B.:

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-benzyl-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-indan-2-yl-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dichlor-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Aminn-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-methoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2,6-dimethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-indan-2-yl-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-benzyl-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamid,
 2-(3-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl)-phenyl)-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,5-dichlor-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dichlor-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-fluor-5-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-fluor-4-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-fluor-2-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(5-fluor-2-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,

zyl)-acetamid,
 2-(3-((2R)-2-[2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl)phenyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamid,
 2-(3-((2R)-2-[2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl)phenyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)acetamid,
 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)phenyl)-N-(4'-hydroxy-biphenyl-3-yl-methyl)acetamid,
 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)phenyl)-N-(4-hydroxynaphthalin-1-yl-methyl)acetamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylme-thyl)benzamid,
 3-((2R)-2-[2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl)-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-2-me-thyl-propyl]-benzamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphe-nyl)ethyl]benzamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphe-nyl)ethyl]benzamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2-methylphe-nyl)ethyl]benzamid,
 3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphe-nyl)ethyl]benzamid,
 3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphe-nyl)ethyl]benzamid,
 3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2-methylphe-nyl)ethyl]benzamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-metho-xy-phenyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-phe-nyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(2-chlor-4-hydro-xy-phenyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3-metho-xy-benzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-5-me-thyl-phenyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(5-chlor-2-hydro-xy-benzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-1,1'-bi-phenyl-3-yl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-hydroxy-2-(3-hydr-oxyphenyl)ethyl]-N-methyl-acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-ethyl-N-(3-hydro-xy-phenyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(3-ethoxy-4-hydro-xyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[[4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]methyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2,4-dichlor-6-hydro-xybenzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-chlor-5-hydro-xy-benzyl)-N-ethylacetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biph-enyl-2-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[3-hydroxy-5-(trifluor-

methyl)benzyl]-N-methylacetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylacetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-benzyl-N-(4-hydroxyphenyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,
 Methyl-4-((3-(2-((2R)-2-(6-aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl)acetyl]amino)-3-hydroxybenzoat,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(5-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)acetamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methylphenyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(4-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(2-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(5-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methylphenyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-5-methylphenyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)-acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methyl-acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxy-p

henyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-ethyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(2-chlor-4-hydroxybenzyl)-N-ethylacetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[(4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(2,4-dichlor-6-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(2-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethylacetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-[3-hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methylacetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethylacetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxybenzyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino}propyl)phenyl]-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)acetamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(4-hydroxybenzyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxy-4-methylphenyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)benzamid,

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(4-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methylbenzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)-N-methylbenzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]benzamid,
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-8-ol,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-benzamid,
 3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[(3'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(5-chlor-2-hydroxy-benzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methylbenzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)-N-methylbenzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]benzamid,
 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-8-ol,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-ethyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-chlor-4-hydroxy-benzyl)-N-ethylbenzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)benzamid,
 2-[4-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)benzoyl]-piperazin-1-yl]phenol,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxyphenyl)benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2,4-dichlor-6-hydroxybenzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylbenzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[3-hydroxy-5-(trifluor-methyl)benzyl]-N-methylbenzamid,

3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylbenzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)methyl]benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxy-2-methyl-phenyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxybenzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)benzamid,
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxybenzyl)benzamid und
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid.

[0083] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel (1), worin die $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ -Gruppe in der meta-Stellung ist, im allgemeinen bevorzugt.

[0084] Pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (1) umfassen Säureadditions- und Basensalze davon.

[0085] Geeignete Säureadditionssalze werden aus Säuren gebildet, die nicht-toxische Salze bilden. Beispiele umfassen die Acetat-, Aspartat-, Benzoat-, Besylat-, Bicarbonat-/Carbonat-, Bisulfat-/Sulfat-, Borat-, Camsylat-, Citrat-, Edisylat-, Esylat-, Formiat-, Fumarat-, Gluceptat-, Gluconat-, Glucuronat-, Hexafluorophosphat-, Hibenzat-, Hydrochlorid-/Chlorid-, Hydrobromid-/Bromid-, Hydroiodid-/Iodid-, Isethionat-, Lactat-, Malat-, Maleat-, Malonat-, Mesylat-, Methylsulfat-, Naphthylat-, 2-Napsylat-, Nicotinat-, Nitrat-, Orotat-, Oxalat-, Palmitat-, Pamoat-, Phosphat-/Hydrogenphosphat-/Dihydrogenphosphat-, Saccharat-, Stearat-, Succinat-, Tartrat-, Tosylat- und Trifluoracetatsalze.

[0086] Geeigneten Basensalze werden aus Basen gebildet, die nicht-toxische Salze bilden. Beispiele umfassen die Aluminium-, Arginin-, Benzathin-, Calcium-, Cholin-, Diethylamin-, Diolamin, Glycin-, Lysin-, Magnesium-, Meglumin-, Ölamin-, Kalium-, Natrium-, Tromethamin- und Zinksalze. Hemisalze von Säuren und Basen können ebenso gebildet werden, beispielsweise Hemisulfat- und Hemicalciumsalze.

[0087] Für einen Überblick von geeigneten Salzen siehe „Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use“ von Stahl und Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, 2002).

[0088] Pharmazeutisch akzeptable Salze von Verbindungen der Formel (1) können durch eines oder mehreren der drei Verfahren hergestellt werden:

- (i) durch Umsetzen der Verbindung der Formel (1) mit der gewünschten Säure oder Base;
- (ii) durch Entfernen einer Säure- oder Basen-labilen Schutzgruppe aus einem geeigneten Präkursor der Verbindung der Formel (1) oder durch Ringöffnen eines geeigneten cyclischen Präkursors, beispielsweise eines Lactons oder Lactams, unter Verwendung der gewünschten Säure oder Base; oder
- (iii) durch Umwandeln eines Salzes der Verbindung der Formel (1) in ein anderes durch die Umsetzung mit

einer geeigneten Säure oder Base oder durch eine geeignete Ionenaustauschssäule.

[0089] Alle drei Reaktionen werden typischerweise in Lösung durchgeführt. Das resultierende Salz kann ausfallen und durch Filtration gesammelt werden oder kann durch Eindampfung des Lösungsmittels gewonnen werden. Der Grad der Ionisierung in dem resultierenden Salz kann von vollständig ionisiert bis beinahe nicht-ionisiert variieren.

[0090] Die Verbindungen der Erfindung können in sowohl nicht-solvatisierten als auch solvatisierten Formen existieren. Der Ausdruck „Solvat“ wird hierin verwendet, um einen molekularen Komplex zu beschreiben, der die Verbindung der Erfindung und eine stöchiometrische Menge eines oder mehrerer pharmazeutisch akzeptabler Lösungsmittelmoleküle, beispielsweise Ethanol, umfaßt. Der Ausdruck „Hydrat“ wird eingesetzt, wenn das Lösungsmittel Wasser ist.

[0091] Einbezogen in den Umfang der Erfindung sind Komplexe, wie Clathrate, Arzneimittel-Wirt-Einschlußkomplexe, wobei im Gegensatz zu den zuvor genannten Solvaten das Arzneimittel und der Wirt in stöchiometrischen oder nicht-stöchiometrischen Mengen vorliegen. Ebenso einbezogen sind Komplexe des Arzneimittels, enthaltend zwei oder mehr organische und/oder anorganische Komponenten, die in stöchiometrischen oder nicht-stöchiometrischen Mengen vorliegen können. Die resultierenden Komplexe können ionisiert, teilweise ionisiert oder nicht-ionisiert sein. Für einen Überblick solcher Komplexe siehe J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 von Halebian (August 1975).

[0092] Hierin nachstehend umfassen alle Verweise auf Verbindungen der Formel (1) die Verweise auf Salze, Solvate und Komplexe davon und auf Solvate und Komplexe von Salzen davon.

[0093] Die Verbindungen der Erfindung umfassen Verbindungen der Formel (1), wie hierin zuvor definiert, einschließlich aller polymorpher Verbindungen und Kristallhabitus davon, Prodrugs und Isomere davon (einschließlich optische, geometrische und tautomere Isomere), wie hierin nachstehend definiert, und isotopenmarkierte Verbindungen der Formel (1).

[0094] Ebenso hierin beschrieben sind Stoffwechselprodukte von Verbindungen der Formel (1), das heißt, Verbindungen, die bei der Verabreichung des Arzneimittels in vivo gebildet werden. Einige Beispiele von Stoffwechselprodukten gemäß der Erfindung umfassen:

- (i) wo die Verbindung der Formel (1) eine Methylgruppe enthält, ein Hydroxymethylderivat davon ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) wo die Verbindung der Formel (1) eine Alkoxygruppe enthält, ein Hydroxyderivat davon ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) wo die Verbindung der Formel (1) eine tertiäre Aminogruppe enthält, ein sekundäres Aminoderivat davon ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ oder $-\text{NHR}^2$);
- (iv) wo die Verbindung der Formel (1) eine sekundäre Aminogruppe enthält, ein primäres Derivat davon ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) wo die Verbindung der Formel (1) eine Phenylkomponente enthält, ein Phenolderivat davon ($-\text{Ph} \rightarrow \text{PhOH}$); und
- (vi) wo die Verbindung der Formel (1) eine Amidgruppe enthält, ein Carbonsäurederivat davon ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

[0095] Verbindungen der Formel (1), die ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, können als zwei oder mehr Stereoisomere existieren. Wo eine Verbindung der Formel (1) eine Alkenyl- oder Alkenylengruppe enthält, sind geometrische cis/trans- (oder Z/E-) -Isomere möglich. Wo Strukturisomere über eine energiearme Barriere interkonvertierbar sind, kann tautomere Isomerie („Tautomerie“) auftreten. Dies kann die Form von Protonentautomerie in Verbindungen der Formel (1), die beispielsweise eine Imino-, Keto- oder Oximgruppe enthalten, oder sogenannte Valenztautomerie in Verbindungen, die eine aromatische Komponente enthalten, annehmen. Daraus folgt, daß eine einzelne Verbindung mehr als einen Isomerietyp zeigen kann.

[0096] Einbezogen in den Umfang der vorliegenden Erfindung sind alle Stereoisomere, geometrischen Isomere und tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (1), einschließlich Verbindungen, die mehr als einen Isomerietyp zeigen, und Gemische von einem oder mehreren davon. Ebenso einbezogen sind Säureadditions- oder Basensalze, worin das Gegenion optisch aktiv, beispielsweise d-Lactat oder l-Lysin, oder racemisch, beispielsweise dl-Tartrat oder dl-Arginin, ist.

[0097] Cis/trans-Isomere können durch konventionelle Techniken, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, getrennt werden, beispielsweise Chromatographie und fraktionierte Kristallisation.

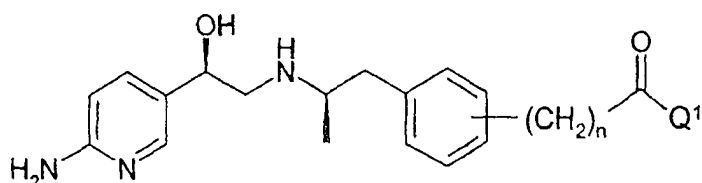
[0098] Konventionelle Techniken zur Herstellung/Isolation von einzelnen Enantiomeren umfassen die chirale Synthese aus einem geeigneten optisch reinen Präkursor oder die Abtrennung des Racemats (oder des Racemats eines Salzes oder Derivats) unter Verwendung von beispielsweise chiraler Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC).

[0099] Alternativ kann das Racemat (oder ein racemischer Präkursor) mit einer geeigneten optisch aktiven Verbindung, beispielsweise einem Alkohol, oder in dem Fall, wo die Verbindung der Formel (1) eine saure oder basische Komponente enthält, einer Säure oder Base, wie Weinsäure oder 1-Phenylethylamin, umgesetzt werden. Das resultierende diastereomere Gemisch kann durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation getrennt werden, und eines oder beide der Diastereoisomere können zu den entsprechenden reinen Enantiomer(en) durch Mittel, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, umgewandelt werden.

[0100] Chirale Verbindungen der Erfindung (und chirale Präkursoren davon) können in enantiomerenangereicherter Form unter Verwendung von Chromatographie, typischerweise HPLC, auf einem asymmetrischen Harz mit einer mobilen Phase, bestehend aus einem Kohlenwasserstoff, typischerweise Heptan oder Hexan, enthaltend 0 bis 50 Vol.-% Isopropanol, typischerweise 2 bis 20 Vol.-%, und 0 bis 5 Vol.-% eines Alkylamins, typischerweise 0,1 % Diethylamin, erhalten werden. Die Konzentration des Eluats ergab das angereicherte Gemisch.

[0101] Stereoisomere Konglomerate können durch konventionelle Techniken, die dem Fachmann bekannt sind, getrennt werden - siehe beispielsweise „Stereochemistry of Organic Compounds“ von E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

[0102] Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung ist das (R,R)-Stereoisomer der nachstehenden Formel, worin n und Q¹ wie oben definiert sind, im allgemeinen bevorzugt:



[0103] Die vorliegende Erfindung umfaßt alle pharmazeutisch akzeptablen isotoopenmarkierten Verbindungen der Formel (1), worin ein oder mehrere Atome durch Atome mit derselben Atomzahl, aber einer Atommasse oder Massezahl, die sich von der Atommasse oder Massezahl, die in der Natur vorherrscht, unterscheidet, ersetzt sind.

[0104] Beispiele von Isotopen, die für den Einschluß in die Verbindungen der Erfindung geeignet sind, umfassen Isotope von Wasserstoff, wie ²H und ³H, Kohlenstoff, wie ¹¹C, ¹³C und ¹⁴C, Chlor, wie ³⁶Cl, Fluor, wie ¹⁸F, Iod, wie ¹²³I und ¹²⁵I, Stickstoff, wie ¹³N und ¹⁵N, Sauerstoff, wie ¹⁵O, ¹⁷O und ¹⁸O, Phosphor, wie ³²P, und Schwefel, wie ³⁵S.

[0105] Bestimmte isotoopenmarkierte Verbindungen der Formel (1), beispielsweise die, die ein radioaktives Isotop enthalten, sind in Arzneimittel- und/oder Substratgewebeverteilungsstudien nützlich. Die radioaktiven Isotope Tritium, d. h. ³H, und Kohlenstoff-14, d. h. ¹⁴C, sind für diesen Zweck im Hinblick auf die leichte Einführung und einfachen Detektionsmittel besonders nützlich.

[0106] Substitution mit schwereren Isotopen, wie Deuterium, d. h. ²H, kann bestimmte therapeutische Vorteile bieten, die aus größerer Stoffwechselstabilität resultieren, beispielsweise erhöhte in-vivo-Halbwertszeit oder verringerte Dosierungsanforderungen, und können daher unter einigen Umständen bevorzugt sein.

[0107] Substitution mit Positronen-emittierenden Isotopen, wie ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O und ¹³N, kann in Positronen-Emissions-Topographie-Studien (PET-Studien) zur Untersuchung der Substratrezeptorbelegung nützlich sein.

[0108] Isotoopenmarkierte Verbindungen der Formel (1) können im allgemeinen durch konventionelle Techniken, die dem Fachmann bekannt sind, oder durch Verfahren analog zu denen, die in den anhängenden Beispielen und Präparaten beschrieben sind, unter Verwendung eines geeigneten isotoopenmarkierten Reagens anstelle des zuvor eingesetzten nicht-markierten Reagens hergestellt werden.

[0109] Pharmazeutisch akzeptable Solvate gemäß der Erfindung umfassen die, worin das Kristallisationslö-

sungsmittel isotopensubstituiert sein kann, z. B. D₂O, d₆-Aceton, d₆-DMSO.

[0110] Die Verbindungen der Formel (1), deren pharmazeutisch akzeptable Salze und/oder abgeleitete Formen sind wertvolle pharmazeutisch aktive Verbindungen, die für die Therapie und Prophylaxe von zahlreichen Störungen geeignet sind, in die der β 2-Rezeptor involviert ist, oder bei denen der Agonismus dieses Rezeptors einen Nutzen induzieren kann, insbesondere die allergischen und nichtallergischen Atemwegserkrankungen, aber ebenso bei der Behandlung von anderen Krankheiten, wie, aber nicht darauf beschränkt auf, die des Nervensystems, Frühgeburt, kongestive Herzinsuffizienz, Depression, Entzündungs- und allergische Hautkrankheiten, Schuppenflechte, proliferative Hautkrankheiten, Glaukom und bei Zuständen, wo eine Verringerung des Magensäuregehalts, speziell bei Magengeschwür und peptischem Ulkus, von Vorteil ist.

[0111] Verbindungen der Erfindung, die zur pharmazeutischen Verwendung gedacht sind, können als kristalline oder amorphe Produkte verabreicht werden. Sie können beispielsweise als feste Stücke, Pulver oder Filme durch Verfahren, wie Ausfällung, Kristallisation, Gefriertrocknen, Sprühtrocknen oder Verdampfungstrocknung, erhalten werden. Mikrowellen- oder Radiofrequenz Trocknung kann für diesen Zweck verwendet werden.

[0112] Sie können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren anderen Verbindungen der Erfindung oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Arzneimitteln (oder als irgendeine Kombination davon) verabreicht werden. Im allgemeinen werden sie als eine Formulierung in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoffen verabreicht. Der Ausdruck „Trägerstoff“ wird hierin verwendet, um jeden anderen Inhaltsstoff als die Verbindung(en) der Erfindung zu beschreiben. Die Wahl des Trägerstoffes wird größtenteils von Faktoren abhängen, wie der speziellen Verabreichungsweise, der Wirkung des Trägerstoffes auf die Löslichkeit und Stabilität und der Dosierungsform.

[0113] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für die Abgabe von Verbindungen der vorliegenden Erfindung geeignet sind, und Verfahren zu deren Herstellung werden dem Fachmann ohne weiteres offensichtlich sein. Solche Zusammensetzungen und Verfahren für deren Herstellung können beispielsweise in „Remington's Pharmaceutical Sciences“, 19. Auflage (hack Publishing Company, 1995) gefunden werden.

[0114] Die Verbindungen der Erfindung können oral verabreicht werden. Die orale Verabreichung kann das Schlucken umfassen, so daß die Verbindung in den Magen-Darm-Trakt eindringt, oder bukkale oder sublinguale Verabreichung kann eingesetzt werden, durch die die Verbindung in die Blutbahn direkt aus dem Mund eindringt.

[0115] Formulierungen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, umfassen feste Formulierungen, wie Tabletten, Kapseln, die partikuläre Teilchen, Flüssigkeiten oder Pulver enthalten, Pastillen (einschließlich flüssig-gefüllt), Kautabletten, Multi- und Nano-partikel, Gele, Feststofflösung, Liposome, Filme, Ovula, Sprays und flüssige Formulierungen.

[0116] Flüssige Formulierungen umfassen Suspensionen, Lösungen, Sirups und Elixiere. Diese Formulierungen können als Füllstoffe in weichen oder harten Kapseln eingesetzt werden und umfassen typischerweise einen Träger, beispielsweise Wasser, Ethanol, Polyethylenglycol, Propylenglycol, Methylcellulose oder ein geeignetes Öl und einen oder mehrere Emulgatoren und/oder Suspendiermittel. Flüssige Formulierungen können ebenso durch die Rekonstitution eines Feststoffes, beispielsweise aus einem Säckchen, hergestellt werden.

[0117] Die Verbindungen der Erfindung können ebenso in schnell auflösenden, schnell aufspaltenden Dosierungsformen verwendet werden, wie die, die in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 von Liang und Chef (2001) beschrieben sind.

[0118] Für Tablettendosierungsformen kann in Abhängigkeit der Dosis das Arzneimittel aus 1 Gew.-% bis 80 Gew.-% der Dosierungsform, typischerweise 5 Gew.-% bis 60 Gew.-% der Dosierungsform hergestellt werden. Zusätzlich zu dem Arzneimittel enthalten die Tabletten im allgemeinen einen Lösungsvermittler. Beispiele von Lösungsvermittlern umfassen Natriumstärkeglycolat, Natriumcarboxymethylcellulose, Calciumcarboxymethylcellulose, Croscarmellosextrakt, Crospovidon, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Niederalkyl-substituierte Hydroxypropylcellulose, Stärke, Quellstärke und Natriumalginat. Im allgemeinen wird der Lösungsvermittler 1 Gew.-% bis 25 Gew.-%, bevorzugt 5 Gew.-% bis 20 Gew.-% der Dosierungsform umfassen.

[0119] Bindemittel werden im allgemeinen verwendet, um einer Tablettenformulierung kohäsive Qualitäten zu

verleihen. Geeignete Bindemittel umfassen mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Zucker, Polyethylenglycol, natürliche und synthetische Gummis, Polyvinylpyrrolidon, Quellstärke, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose. Tabletten können ebenso Verdünnungsmittel, wie Lactose (Monohydrat, sprühgetrocknetes Monohydrat, wasserfrei und dergleichen), Mannitol, Xylitol, Dextrose, Saccharose, Sorbitol, mikrokristalline Cellulose, Stärke und zweibasiges Calciumphosphatdihydrat enthalten.

[0120] Tabletten können ebenso gegebenenfalls oberflächenaktive Mittel wie Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80 und Gleitmittel wie Siliciumdioxid und Talk umfassen. Wenn vorhanden, können oberflächenaktive Mittel 0,2 Gew.-% bis 5 Gew.-% der Tablette umfassen, und Gleitmittel können 0,2 Gew.-% bis 1 Gew.-% der Tablette umfassen.

[0121] Tabletten enthalten ebenso im allgemeinen Schmiermittel, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat, Natriumstearylformarat und Gemische aus Magnesiumstearat mit Natriumlaurylsulfat. Schmiermittel umfassen im allgemeinen 0,25 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,5 Gew.-% bis 3 Gew.-% der Tablette.

[0122] Andere mögliche Inhaltsstoffe umfassen Antioxidationsmittel, Farbmittel, Aromastoffe, Konservierungsmittel und Geschmacksmaskierungsmittel.

[0123] Beispielhafte Tabletten enthalten bis zu etwa 80 % Arzneimittel, etwa 10 Gew.-% bis etwa 90 Gew.-% Bindemittel, etwa 0 Gew.-% bis etwa 85 Gew.-% Verdünnungsmittel, etwa 2 Gew.-% bis etwa 10 Gew.-% Lösungsvermittler und etwa 0,25 Gew.-% bis etwa 10 Gew.-% Schmiermittel.

[0124] Tablettenmischungen können direkt oder durch eine Walze unter Bildung von Tabletten komprimiert werden. Tablettenmischungen oder Teile von Mischungen können alternativ naß-, trocken- oder schmelzgranuliert, schmelzerstarrt oder vor dem Tablettieren extrudiert werden. Die Endformulierung kann eine oder mehrere Schichten umfassen und kann beschichtet oder unbeschichtet sein; sie kann sogar eingekapselt sein.

[0125] Die Formulierung von Tabletten wird in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Bd. 1, von H. Lieberman und L. Lachmau (Marcel Dekker, New York, 1980) erläutert.

[0126] Verzehrbare orale Filme zur humanen oder veterinären Verwendung sind typischerweise biegsame wasserlösliche oder wasserquellbare Dünnschichtdosierungsformen, die schnell auflösend oder mucoadhäsiv sind, und umfassen typischerweise eine Verbindung der Formel (1), ein filmbildendes Polymer, ein Bindemittel, ein Lösungsmittel, ein Feuchthaltemittel, einen Weichmacher, einen Stabilisator oder Emulgator, ein Viskositäts-Modifikationsmittel und ein Lösungsmittel. Einige Komponenten der Formulierung können mehr als eine Funktion ausführen.

[0127] Die Verbindung der Formel (1) kann wasserlöslich oder unlöslich sein. Eine wasserlösliche Verbindung umfaßt typischerweise 1 Gew.-% bis 80 Gew.-%, stärker typischerweise 20 Gew.-% bis 50 Gew.-%, der löslichen Stoffe. Weniger lösliche Verbindungen können einen größeren Anteil der Zusammensetzung, typischerweise bis zu 88 Gew.-% der löslichen Stoffe, enthalten. Alternativ kann die Verbindung der Formel (1) in Form von multipartikulären Kügelchen vorliegen.

[0128] Das filmbildende Polymer kann aus natürlichen Polysacchariden, Proteinen oder synthetischen Hydrokolloiden ausgewählt sein, und liegt typischerweise in dem Bereich von 0,01 bis 99 Gew.-%, stärker typischerweise in dem Bereich von 30 bis 80 Gew.-% vor.

[0129] Andere mögliche Inhaltsstoffe umfassen Antioxidationsmittel, Farbmittel, Aromastoffe und Aromaenhancer, Konservierungsmittel, Speichelreizmittel, Kühlmittel, Hilfslösungsmittel (einschließlich Öle), erweichende Mittel, Füllmittel, Antischaummittel, oberflächenaktive Mittel und Geschmacksmaskierungsmittel.

[0130] Fahne gemäß der Erfindung werden typischerweise durch Verdampfungstrocknung von dünnen wäßrigen Filmen, beschichtet auf einer abziehbaren Rückenstütze oder Papier, hergestellt.

[0131] Dies kann in einem Trockenofen oder -tunnel, typischerweise einen kombinierten Beschichtungstrockner, oder durch Gefriertrocknen oder Vakuumtrocknung durchgeführt werden.

[0132] Feste Formulierungen zur oralen Verabreichung können für die sofortige und/oder modifizierte Freisetzung formuliert werden. Formulierungen mit modifizierter Freisetzung umfassen verzögerte, anhaltende, impulsartige, kontrollierte, gezielte und programmierte Freisetzung.

[0133] Geeignete Formulierungen mit modifizierter Freisetzung für die Zwecke der Erfindung werden in US-Patent Nr. 6,106,864 beschrieben. Einzelheiten von anderen geeigneten Freisetzungstechnologien, wie energiereiche Dispersionen und osmotische und beschichtete Teilchen, werden in Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14, von Verma et al. (2001) gefunden. Die Verwendung von Kaugummi, um die kontrollierte Freisetzung zu erreichen, wird in WO 00/35298 beschrieben.

[0134] Die Verbindungen der Erfindung können ebenso direkt in den Blutstrom, in den Muskel oder in ein inneres Organ verabreicht werden. Geeignete Mittel zur parenteralen Verabreichung umfassen intravenös, intraarteriell, intraperitoneal, intrathekal, intraventrikulär, intraurethral, intrasternal, intrakranial, intramuskulär und subkutan. Geeignete Vorrichtungen zur parenteralen Verabreichung umfassen Nadelinjektoren (einschließlich Mikronadel), nadelfreie Injektoren und Infusionstechniken.

[0135] Parenterale Formulierungen sind typischerweise wässrige Lösungen, die Trägerstoffe enthalten können, wie Salze, Kohlenhydrate und Puffer (bevorzugt auf einen pH von 3 bis 9), aber für einige Anwendungen können sie als eine sterile nicht-wässrige Lösung oder als eine getrocknete Form, die zusammen mit einem geeigneten Vehikel, wie sterilem, pyrogenfreiem Wasser, verwendet werden soll, geeigneter formuliert werden.

[0136] Die Herstellung von parenteralen Formulierungen unter sterilen Bedingungen, beispielsweise durch Lyophilisierung, kann ohne weiteres unter Verwendung von pharmazeutischen Standardtechniken, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, erreicht werden.

[0137] Die Löslichkeit der Verbindungen der Formel (1), die bei der Herstellung von parenteralen Lösungen verwendet werden können, kann durch die Verwendung von geeigneten Formulierungstechniken, wie die Einführung von Löslichkeits-verbessernden Mitteln, erhöht werden.

[0138] Formulierungen zur parenteralen Verabreichung können für die sofortige und/oder modifizierte Freisetzung formuliert werden. Formulierungen mit modifizierter Freisetzung umfassen verzögerte, anhaltende, impulsartige, kontrollierte, gezielte und programmierte Freisetzung. Diese Verbindungen der Erfindung können als ein Feststoff, Halbfeststoff oder thixotrope Flüssigkeit zur Verabreichung als ein implantiertes Depot formuliert werden, das die modifizierte Freisetzung der aktiven Verbindung bereitstellt. Beispiele von solchen Formulierungen umfassen Arzneimittel-überzogene Stents und Poly(dl-milch-coglycol)säure-Mikrokügelchen (PGLA-Mikrokügelchen).

[0139] Die Verbindungen der Erfindung können ebenso der Haut oder Schleimhaut topisch verabreicht werden, das heißt, dermal oder transdermal. Typische Formulierungen für diesen Zweck umfassen Gele, Hydrogele, Lotionen, Lösungen, Cremes, Salben, Streupuder, Verbände, Schäume, Filme, Hautpflaster, Waffeln, Implantate, Tupfer, Fasern, Bandagen und Mikroemulsionen. Liposome können ebenso verwendet werden. Typische Träger umfassen Alkohol, Wasser, Mineralöl, Paraffinöl, Weißöl, Glycerin, Polyethylenglycol und Propylenglycol. Penetrationsenhancer können eingeführt werden, siehe beispielsweise J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 von Finnin and Morgan (Oktober 1999).

[0140] Andere Mittel zur topischen Verabreichung umfassen die Abgabe durch Elektroporation, Iontophorese, Phonophorese, Sonophorese und Mikronadelinjektion oder nadelfreie Injektion (z. B. Powderject™, Bioject™ usw.).

[0141] Formulierungen zur topischen Verabreichung können für die sofortige und/oder modifizierte Freisetzung formuliert werden. Formulierungen mit modifizierter Freisetzung umfassen verzögerte, anhaltende, impulsartige, kontrollierte, gezielte und programmierte Freisetzung.

[0142] Die Verbindungen der Erfindung können ebenso intranasal oder durch Inhalation, typischerweise in Form eines Trockenpulvers (entweder allein oder als Gemisch, beispielsweise in einer Trockenmischung mit Lactose, oder als ein Mischkomponententeilchen, beispielsweise gemischt mit Phospholipiden, wie Phosphatidylcholin) aus einem Trockenpulverinhalator oder als ein Aerosolspray aus einem unter Druck gesetzten Behälter, Pumpe, Spray, Vernebler (bevorzugt ein Vernebler unter Verwendung von Elektrohydrodynamiken zur Herstellung eines feinen Nebels) oder Zerstäuber mit oder ohne Verwendung eines geeigneten Treibmittels, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan, verabreicht werden. Zur intranasalen Verwendung kamt das Pulver ein Biohaftmittel, beispielsweise Chitosan oder Cyclodextrin, umfassen.

[0143] Der unter Druck gesetzte Behälter, die Pumpe, das Spray, der Vernebler oder Zerstäuber enthalten eine Lösung oder Suspension der Verbindung(en) der Erfindung, umfassend beispielsweise Ethanol, wässeri-

ges Ethanol oder ein geeignetes alternatives Mittel zum Dispergieren, Löslichmachen oder Verlängern der Freisetzung des Wirkstoffes, ein Treibmittel als Lösungsmittel und ein optionales oberflächenaktives Mittel, wie Sorbitantriöleat, Ölsäure oder eine Oligomilchsäure.

[0144] Vor der Verwendung in einer Trockenpulver- oder Suspensionsformulierung wird das Arzneimittelprodukt auf eine Größe pulverisiert, die zur Abgabe durch Inhalation geeignet ist (typischerweise weniger als 5 Mikrometer). Dies kann durch ein entsprechendes Zerkleinerungsverfahren erreicht werden, wie Spiralstrahlmahlen, Fließbettstrahlmahlen, überkritische Flüssigverarbeitung unter Bildung von Nanoteilchen, Hochdruckhomogenisierung oder Sprühtrocknen.

[0145] Kapseln (hergestellt beispielsweise aus Gelatine oder Hydroxypropylmethylcellulose), Blister und Patronen zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können so formuliert werden, daß sie eine Pulvermischung der Verbindung der Erfindung, eine geeignete Pulvergrundlage, wie Lactose oder Stärke, und einen Leistungsmodifikator, wie 1-Leucin, Mannitol oder Magnesiumstearat, enthalten. Die Lactose kann wasserfrei sein oder in Form des Monohydrats vorliegen, wobei letzteres bevorzugt ist. Andere geeignete Trägerstoffe umfassen Dextran, Glucose, Maltose, Sorbitol, Xylitol, Fructose, Saccharose und Trehalose.

[0146] Eine geeignete Lösungsformulierung zur Verwendung in einem Vernebler unter Verwendung von Elektrohydrodynamiken zur Herstellung eines feinen Nebels kann 1 µg bis 20 mg der Verbindung der Erfindung pro Auslösung enthalten, und das Auslösungsvolumen kann von 1 µl bis 100 µl variieren. Eine typische Formulierung kann eine Verbindung der Formel (1), Propylenglycol, steriles Wasser, Ethanol und Natriumchlorid umfassen. Alternative Lösungsmittel, die anstelle von Propylenglycol verwendet werden können, umfassen Glycerol und Polyethylenglycol.

[0147] Geeignete Aromastoffe, wie Menthol und Levomenthol, oder Süßungsmittel, wie Saccharin oder Saccharinnatrium, können zu den Formulierungen der Erfindung, die zur inhalierten/intranasalen Verabreichung gedacht sind, zugegeben werden.

[0148] Formulierungen zur inhalierten/intranasalen Verabreichung können für die sofortige und/oder modifizierte Freisetzung unter Verwendung von beispielsweise PGLA formuliert werden. Formulierungen mit modifizierter Freisetzung umfassen verzögerte, anhaltende, impulsartige, kontrollierte, gezielte und programmierte Freisetzung.

[0149] In dem Fall von Trockenpulverinhalatoren und -aerosolen wird die Dosierungseinheit mittels eines Ventils bestimmt, das eine dosierte Menge abgibt. Einheiten gemäß der Erfindung sind typischerweise so angeordnet, daß sie eine abgemessene Dosis oder einen abgemessenen „Stoß“, enthaltend 0,001 mg bis 10 mg der Verbindung der Formel (1), verabreichen. Die gesamte tägliche Dosis wird typischerweise in dem Bereich von 0,001 mg bis 40 mg liegen, die in einer Einzeldosis oder üblicherweise als geteilte Dosen über den Tag hinweg verabreicht werden kann.

[0150] Die Verbindungen der Formel (1) sind für eine Verabreichung durch Inhalation besonders geeignet.

[0151] Die Verbindungen der Erfindung können rektal oder vaginal, beispielsweise in Form eines Zäpfchens, Pessariums oder Einlaufs, verabreicht werden. Kakaobutter ist eine traditionelle Zäpfchengrundlage, aber verschiedene Alternativen können, wenn geeignet, verwendet werden.

[0152] Formulierungen zur rektalen/vaginalen Verabreichung können für die sofortige und/oder modifizierte Freisetzung formuliert werden. Formulierungen mit modifizierter Freisetzung umfassen verzögerte, anhaltende, impulsartige, kontrollierte, gezielte und programmierte Freisetzung.

[0153] Die Verbindungen der Erfindung können ebenso direkt an das Auge oder Ohr verabreicht werden, typischerweise in Form von Tropfen einer pulverisierten Suspension oder Lösung in isotonischer, pH-eingestellter, steriler Kochsalzlösung. Andere Formulierungen, die zur Okularen und auralen Verabreichung geeignet sind, umfassen Salben, biologisch abbaubare (z. B. absorbierbare Gelschwämme, Kollagen) und nicht biologisch abbaubare (z. B. Silikon) Implantate, Wafer, Linsen und partikuläre oder vesikuläre Systeme, wie Niosome oder Liposome. Ein Polymer wie vernetzte Polyacrylsäure, Polyvinylalkohol, Hyaluronsäure, ein Cellulosepolymer, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose oder Methylcellulose, oder ein Heteropolysaccharidpolymer, beispielsweise Gelangummi, kann zusammen mit einem Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid eingeführt werden. Diese Formulierungen können ebenso durch Iontophorese abgegeben werden.

[0154] Formulierungen zur okularen/auralen Verabreichung können für die sofortige und/oder modifizierte Freisetzung formuliert werden. Formulierungen mit modifizierter Freisetzung umfassen verzögerte, anhaltende, impulsartige, kontrollierte, gezielte oder programmierte Freisetzung.

[0155] Die Verbindungen der Erfindung können mit löslichen makromolekularen Komponenten wie Cyclodextrin und geeigneten Derivaten davon oder Polyethylenglycol-enthaltenden Polymeren kombiniert werden, um ihre Löslichkeit, Auflösungsrate, Geschmacksmaskierung, Bioverfügbarkeit und/oder Stabilität zur Verwendung in jeglichen der zuvor genannten Verabreichungsweisen zu verbessern.

[0156] Es wird festgestellt, daß Arzneimittel-Cyclodextrin-Komplexe beispielsweise im allgemeinen für die meisten Dosierungsformen und Verabreichungswege nützlich sind. Sowohl Einschluß- als auch Nicht-Einschlußkomplexe können verwendet werden. Als eine Alternative für die direkte Komplexierung mit dem Arzneimittel kann das Cyclodextrin als ein Hilfsadditiv, d. h. als ein Träger, Verdünnungsmittel oder Löslichmacher, verwendet werden. Am meisten werden für diese Zwecke alpha-, beta- und gamma-Cyclodextrine verwendet, Beispiele davon können in den internationalen Patentanmeldungen Nr. WO 91/11172, WO 94/02518 und WO 98/55148 gefunden werden.

[0157] Insofern es wünschenswert sein kann, eine Kombination von aktiven Verbindungen zu verabreichen, beispielsweise für den Zweck der Behandlung einer speziellen Krankheit oder eines speziellen Zustandes, liegt es innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung, daß zwei oder mehr pharmazeutische Zusammensetzungen, von denen mindestens eine eine Verbindung gemäß der Erfindung enthält, in Form eines Kits, das zur Coverabreichung der Zusammensetzungen geeignet ist, günstig kombiniert werden können.

[0158] Daher umfaßt das Kit der Erfindung zwei oder mehr separate pharmazeutische Zusammensetzungen, von denen mindestens eine eine Verbindung der Formel (1) gemäß der Erfindung enthält, und Mittel zum separaten Halten der Zusammensetzungen, wie einen Behälter, eine unterteilte Flasche oder eine unterteilte Folienpackung. Ein Beispiel eines solchen Kits ist eine übliche Blisterpackung, wie sie zum Verpacken von Tabletten, Kapseln und dergleichen verwendet wird.

[0159] Das Kit der Erfindung ist für die Verabreichung unterschiedlicher Dosierungsformen besonders geeignet, beispielsweise parenteral, zur Verabreichung separater Zusammensetzungen bei unterschiedlichen Dosierungsintervallen oder zur Titrierung der separaten Zusammensetzungen gegeneinander. Um die Compliance zu unterstützen, umfaßt das Kit typischerweise Anweisungen für die Verabreichung und kann mit einer sogenannten Gedächtnishilfe ausgestattet sein.

[0160] Zur Verabreichung an menschliche Patienten liegt die Gesamttagesdosis der Verbindungen der Erfindung typischerweise in dem Bereich von 0,001 mg bis 5000 mg, natürlich in Abhängigkeit der Verabreichungsweise. Beispielsweise kann eine intravenöse tägliche Dosis nur 0,001 mg bis 40 mg erfordern. Die Gesamttagesdosis kann in einzelnen oder geteilten Dosen verabreicht werden, und kann nach Ermessen des Arztes außerhalb des typischen hierin angegebenen Bereiches fallen.

[0161] Die Dosierungen basieren auf einem durchschnittlichen menschlichen Patienten mit einem Gewicht von etwa 65 kg bis 70 kg. Der Arzt wird ohne weiteres in der Lage sein, Dosen für die Patienten, deren Gewicht außerhalb dieses Bereiches liegt, wie Säuglinge oder die älteren Menschen, zu bestimmen.

[0162] Zur Vermeidung von Zweifeln umfassen die Verweise hierin auf „Behandlung“ Verweise auf heilende, lindernde und prophylaktische Behandlung.

[0163] Gemäß einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen der Formel (1) oder pharmazeutisch akzeptable Salze, abgeleitete Formen oder Zusammensetzungen davon ebenso als Kombination mit einem oder mehreren zusätzlichen therapeutischen Mitteln verwendet werden, die an einen Patienten verabreicht werden sollen, um ein gewisses spezielles gewünschtes therapeutisches Endergebnis zu erhalten, wie die Behandlung von pathophysiologisch-relevanten Krankheitsprozessen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf (i) Bronchokonstriktion, (ii) Entzündung, (iii) Allergie, (iv) Gewebezerstörung, (v) Anzeichen und Symptome, wie Kurzatmigkeit, Husten. Das zweite und weitere therapeutische Mittel können ebenso eine Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, abgeleitete Formen oder Zusammensetzungen davon, oder ein oder mehrere β_2 -Agonisten, die in der Technik bekannt sind, sein. Typischerweise werden das zweite und weitere therapeutische Mittel aus einer anderen Klasse von therapeutischen Mitteln ausgewählt.

[0164] Wie hierin verwendet, sollen die Ausdrücke „Coverabreichung“, „coverabreicht“ und „in Kombination mit“, die sich auf die Verbindungen der Formel (1) und ein oder mehrere andere therapeutische Mittel beziehen, das Folgende bedeuten, sich darauf beziehen und dieses umfassen:

- gleichzeitige Verabreichung einer solchen Kombination aus Verbindung(en) der Formel (1) und therapeutischen Mittel(n) an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf, wenn diese Komponenten zusammen in einer einzelnen Dosierungsform formuliert werden, die diese Komponenten zu im wesentlichen derselben Zeit an den Patienten abgibt,
- im wesentlichen gleichzeitige Verabreichung einer solchen Kombination aus Verbindung(en) der Formel (1) und therapeutischen Mittel(n) an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf, wenn diese Komponenten getrennt voneinander in separate Dosierungsformen formuliert werden, die im wesentlichen zur selben Zeit vom Patienten eingenommen werden, woraufhin die Komponenten im wesentlichen zur selben Zeit an den Patienten abgegeben werden,
- aufeinanderfolgende Verabreichung einer solchen Kombination aus Verbindung(en) der Formel (1) und therapeutischen Mittel(n) an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf, wenn diese Komponenten getrennt voneinander in separate Dosierungsformen formuliert werden, die nacheinander vom Patienten mit einem ausreichenden Zeitintervall zwischen jeder Verabreichung eingenommen werden, woraufhin die Komponenten im wesentlichen zu unterschiedlichen Zeiten an den Patienten abgegeben werden;
- aufeinanderfolgende Verabreichung einer solchen Kombination aus Verbindung(en) der Formel (1) und therapeutischen Mittel(n) an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf, wenn diese Komponenten zusammen in eine einzelne Dosierungsform formuliert werden, die die Komponenten in einer kontrollierten Weise freisetzt, woraufhin sie gleichzeitig, aufeinanderfolgend und/oder überlappend zur selben Zeit und/oder zu unterschiedlichen Zeiten an den Patienten verabreicht werden,

wobei jeder Teil durch entweder dieselbe oder unterschiedliche Weise verabreicht wird.

[0165] Geeignete Beispiele anderer therapeutischer Mittel, die in Kombination mit der/den Verbindung(en) der Formel (1) oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen, abgeleiteten Formen oder Zusammensetzungen davon verwendet werden können, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf:

- (a) 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (5-LO-Inhibitoren) oder Antagonisten des 5-Lipoxygenaseaktivierenden Proteins (FLAP),
- (b) Leukotrien-Antagonisten (LTRAs), einschließlich Antagonisten von LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄,
- (c) Histaminrezeptorantagonisten, einschließlich H1- und H3-Antagonisten,
- (d) α₁- und α₂-Adrenozeptoragonisten-Vasokonstriktor-Sympathikomimetika zur Entstauungsverwendung,
- (e) Muskarin-M3-Rezeptorantagonisten oder Anticholinergika,
- (f) PDE-Inhibitoren, z. B. PDE3-, PDE4- und PDE5-Inhibitoren,
- (g) Theophyllin,
- (h) Natriumcromoglycat,
- (i) COX-Inhibitoren, sowohl nicht-selektive als auch selektive COX-1- oder COX-2-Inhibitoren (NSAIDs),
- (j) orale und inhalierte Glucocorticosteroide,
- (k) monoklonale Antikörper, aktiv gegen endogene entzündliche Objekte,
- (l) Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Mittel (Anti-TNF-α-Mittel),
- (m) Adhäsionsmolekülinhibitoren, einschließlich VLA-4-Antagonisten,
- (n) Kinin-B₁- und -B₂-Rezeptorantagonisten,
- (o) Immunsuppressiva,
- (p) Inhibitoren von Matrixmetalloproteasen (MMPs),
- (q) Tachykinin NK₁-, NK₂- und NK₃-Rezeptorantagonisten,
- (r) Elastaseinhibitoren,
- (s) Adenosin-A2a-Rezeptoragonisten,
- (t) Inhibitoren von Urokinase,
- (u) Verbindungen, die auf Dopaminrezeptoren einwirken, z. B. D2-Agonisten,
- (v) Modulatoren des NFκB-Stoffwechselweges, z. B. IKK-Inhibitoren,
- (w) Modulatoren des Zytokin-Signalstoff-Stoffwechselweges, wie p38-MAP-Kinase oder syk-Kinase,
- (x) Mittel, die als Mukolytika oder Antitussivum klassifiziert werden können, und
- (y) Antibiotika.

[0166] Gemäß der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen der Verbindungen der Formel (1) mit:

- H3-Antagonisten,
- Muskarin-M3-Rezeptorantagonisten,
- PDE4-Inhibitoren,
- Glucocorticosteroiden,

- Adenosin-A2a-Rezeptoragonisten,
- Modulatoren des Zytokin-Signalstoff-Stoffwechselweges, wie p38-MAP-Kinase oder syk-Kinase oder
- Leukotrien-Antagonisten (LTRAs), einschließlich Antagonisten von LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄

ferner bevorzugt.

[0167] Gemäß der vorliegenden Erfindung sind Kombinationen der Verbindungen der Formel (1) mit:

- Glucocorticosteroiden, insbesondere inhalierten Glucocorticosteroiden mit verringerten systemischen Nebenwirkungen, einschließlich Prednison, Prednisolon, Flunisolid, Triamcinolonacetonid, Beclomethasondipropionat, Budesonid, Fluticasonpropionat, Ciclesonid und Mometasonfuroat oder
- Muskarin-M3-Rezeptorantagonisten oder anticholinerge Mittel, einschließlich insbesondere Ipratropiumsalze, nämlich Bromid, Tiotropiumsalze, nämlich Bromid, Oxitropiumsalze, nämlich Bromid, Perenzepin und Telenzepin

ferner bevorzugt.

[0168] Es ist selbstverständlich, daß alle Verweise hierin auf die Behandlung heilende, lindernde und prophylaktische Behandlung umfaßt. Die folgende Beschreibung betrifft die therapeutischen Anwendungen, auf die die Verbindungen der Formel (1) zutreffen können.

[0169] Die Verbindungen der Formel (1) haben die Fähigkeit, mit dem β 2-Rezeptor zu interagieren, und weisen deshalb einen breiten Bereich an therapeutischen Anwendungen auf, wie ferner nachstehend beschrieben, aufgrund der wesentlichen Rolle, die der β 2-Rezeptor in der Physiologie von allen Säugern spielt.

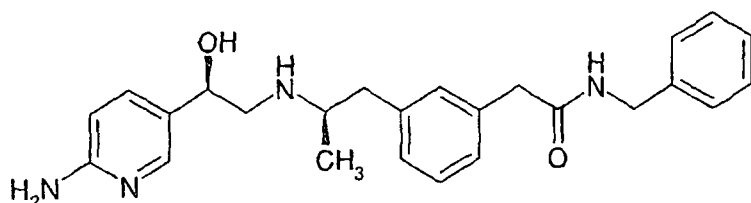
[0170] Daher bezieht sich ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Verbindungen der Formel (1) oder pharmazeutisch akzeptable Salze, abgeleitete Formen oder Zusammensetzungen davon zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, Störungen und Zuständen, in die der β 2-Rezeptor involviert ist. Spezieller betrifft die vorliegende Erfindung ebenso die Verbindungen der Formel (1) oder pharmazeutisch akzeptable Salze, abgeleitete Formen oder Zusammensetzungen davon zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, Störungen und Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- Asthma irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere Asthma, das ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus atopischem Asthma, nicht-atopischem Asthma, konstitutionsallergischem Asthma, atopischem IgE-vermitteltem Bronchialasthma, Bronchialasthma, essentiell Asthma, primärem Asthma, intrinsischem Asthma, verursacht durch pathophysiologische Störungen, extrinsischem Asthma, verursacht durch Umweltfaktoren, essentiell Asthma unbekannter oder symptomloser Ursache, nicht-atopischem Asthma, bronchitischem Asthma, emphysematösem Asthma, Belastungsasthma, Allergen-induziertem Asthma, Kaltluft-induziertem Asthma, berufsbedingtem Asthma, infektaallergischem Asthma, verursacht durch Bakterien-, Pilz-, Protozoen- oder Vireninfektion, nicht-konstitutionsallergischem Asthma, inzipientem Asthma, asthmatischem Säuglingssyndrom und Bronchiolitis,
- chronischer oder akuter Bronchokonstriktion, chronischer Bronchitis, Small-Airways-Obstruktion und Emphysem,
- obstruktiver oder entzündlicher Atemwegserkrankungen irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere einer obstruktiven oder entzündlichen Atemwegserkrankung, die ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus chronischer eosinophiler Pneumonie, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), COPD, die chronische Bronchitis, Lungenemphysem oder Kurzatmigkeit umfaßt, die mit COPD verbunden oder nicht verbunden ist, COPD, die gekennzeichnet ist durch irreversible, progressive Atemwegsobstruktion, posttraumatischer Lungeninsuffizienz (ARDS), Exazerbation der Atemwegshyperreaktivität infolge einer anderen Arzneimitteltherapie und Atemwegserkrankung, die mit pulmonalem Hochdruck verbunden ist,
- Bronchitis irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere Bronchitis, die ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus akuter Bronchitis, akuter Laryngotracheobronchitis, Arachinbronchitis, katarrhalischer Bronchitis, Kruppbronchitis, trockener Bronchitis, infektiöser asthmatischer Bronchitis, produktiver Bronchitis, Staphylokokken- oder Streptokokken-Bronchitis und Bläschenbronchitis,
- akuter Lungenverletzung,
- Bronchiektasie irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere Bronchiektasie, die ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus zylindrischer Bronchiektasie, sackförmiger Bronchiektasie, fusiformer Bronchiektasie, kapillärer Bronchiektasie, zystischer Bronchiektasie, trockener Bronchiektasie und follikulärer Bronchiektasie.

[0171] Noch ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich ebenso auf die Verwendung der Verbindungen der Formel (1) oder pharmazeutisch akzeptabler Salze, abgeleiteter Formen oder Zusammensetzungen davon zur Herstellung eines Arzneimittels mit β 2-Agonistenaktivität. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (1) oder pharmazeutisch akzeptabler Salze, abgeleiteter Formen oder Zusammensetzungen davon zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von β 2-vermittelten Krankheiten und/oder Zuständen, insbesondere den oben aufgelisteten Krankheiten und/oder Zuständen.

[0172] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung der Verbindungen der Formel (1):

Beispiel 1: 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-benzyl-acetamid

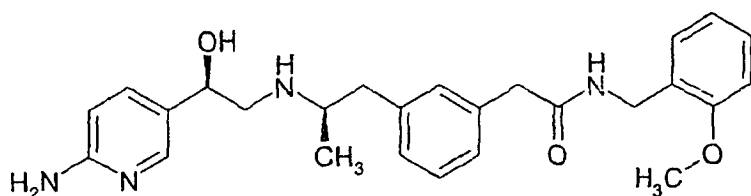


[0173] Eine Lösung aus N-Benzyl-2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 1, 148 mg, 0,30 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid (103 mg, 1,48 mmol) behandelt, und das resultierende Gemisch auf 85 °C für 48 Stunden erhitzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch eine starke Kationenaustauschersäule unter Elution mit Methanol geführt, gefolgt von 2N Ammoniak in Methanol, um das Produkt zu eluieren. Die weitere Reinigung durch Flashsäulenchromatographie unter Elution mit Dichlormethan:Methanol:880 Ammoniak (verändern von 97:3:0,5 zu 90:10:1, bezogen auf das Volumen) ergab die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff (36 mg).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,78 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,27-7,00 (9H, m), 6,51 (1H, s), 4,53 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,51 (2H, s), 2,90-2,82 (2H, m), 2,66-2,58 (3H, m), 1,07 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

Beispiel 2: 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamid

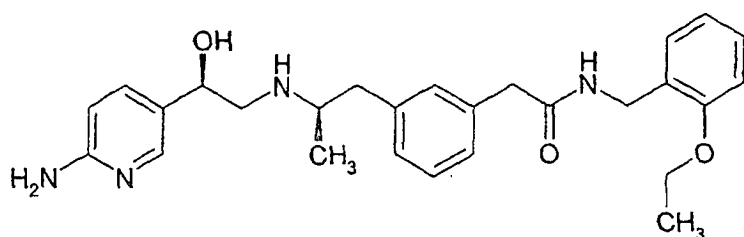


[0174] Hergestellt aus 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl]-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamid (Präparat 2) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,77 (1H, s), 7,36 (1H, d), 7,23-6,84 (8H, m), 6,50 (1H, d), 4,52 (1H, m), 4,34 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,50 (2H, s), 2,88-2,81 (2H, m), 2,66-2,57 (3H, m), 1,06 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.

Beispiel 3: 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl)-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid



[0175] Hergestellt

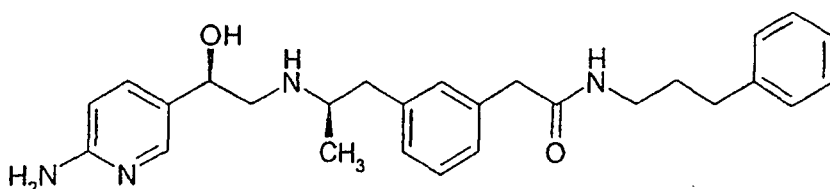
aus

2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl]-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid (Präparat 3) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,78 (1H, s), 7,37 (1H, d), 7,21-7,00 (6H, m), 6,90 (1H, d), 6,83 (1H, t), 6,50 (1H, s), 4,52 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,99 (2H, m), 3,51 (2H, s), 2,89-2,81 (2H, m), 2,70-2,54 (3H, m), 1,34 (3H, d), 1,06 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

Beispiel 4: 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl)-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid



[0176] Hergestellt

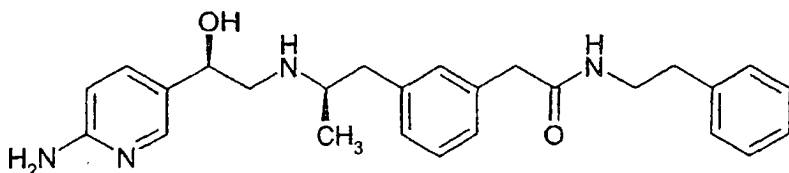
aus

2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl]-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid (Präparat 4) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,79 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,24 (3H, m), 7,14 (5H, m), 7,01 (1H, d), 6,49 (1H, d), 4,51 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,20 (2H, t), 2,92-2,81 (2H, m), 2,68-2,55 (5H, m), 1,79 (2H, m), 1,06 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.

Beispiel 5: 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl)-N-phenethyl-acetamid

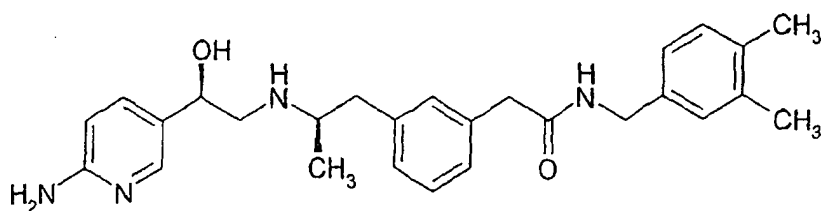


[0177] Hergestellt aus 2-[3-((2R)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino]-propyl)-phenyl]-N-phenethyl-acetamid (Präparat 5) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,79 (1H, s), 7,38 (1H, d), 7,28-7,01 (9H, m), 6,49 (1H, d), 4,53 (1H, m), 3,42-3,37 (4H, m), 2,92-2,87 (2H, m), 2,77-2,73 (2H, m), 2,67-2,59 (3H, m), 1,08 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

Beispiel 6: 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamid



[0178] Hergestellt

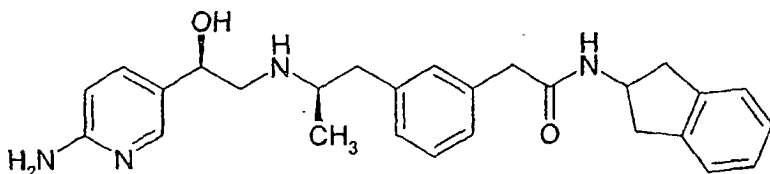
aus

N-(3,4-Dimethyl-benzyl)-2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 6) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

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

LRMS (APCI): m/z [M+H]⁺ 419.

Beispiel 7: 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl)-N-indan-2-yl-acetamid

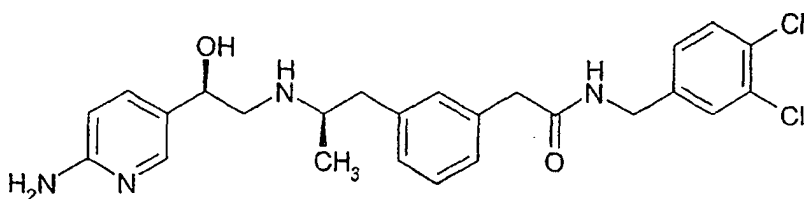


[0179] Hergestellt aus 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-N-indan-2-yl-acetamid (Präparat 7) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

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

LRMS (APCI): m/z [M+H]⁺ 444.

Beispiel 8: 2-(3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl)-N-(3,4-dichlor-benzyl)-acetamid



[0180] Hergestellt

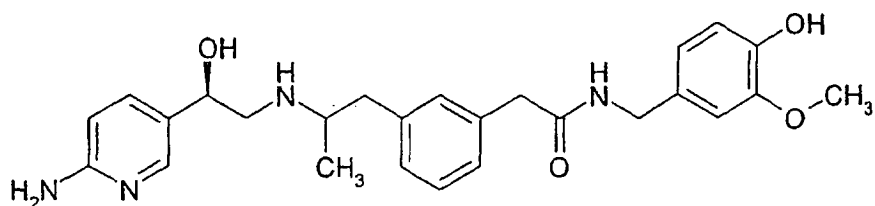
aus

N-(3,4-Dichlor-benzyl)-2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 8) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

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

LRMS (APCI): m/z [M+H]⁺ 487/489.

Beispiel 9: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-acetamid



[0181] Hergestellt

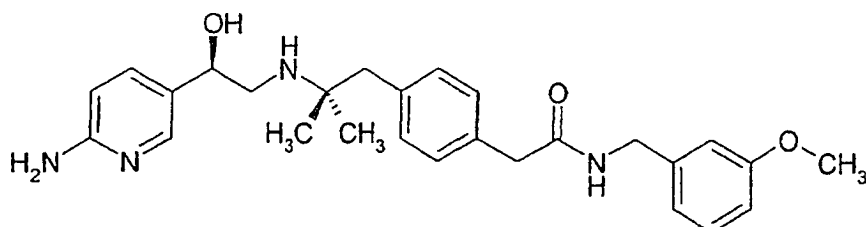
aus

2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-propyl)-phenyl]-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-acetamid (Präparat 9) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,80 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,25-7,00 (4H, m), 6,77 (1H, bs), 6,69 (2H, m), 6,52 (1H, m), 4,55 (1H, m), 4,26 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,51 (2H, d), 2,90-2,58 (5H, m), 1,05 (3H, m) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 463.

Beispiel 10: 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-methoxy-benzyl)-acetamid



[0182] Hergestellt

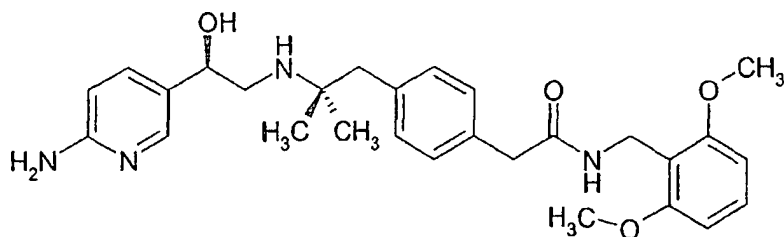
aus

2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(3-methoxy-benzyl)-acetamid (Präparat 10) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,20 (3H, m), 7,11 (2H, d), 6,77 (3H, m), 6,55 (1H, d), 4,56 (1H, m), 4,33 (2H, s), 3,71 (3H, s), 3,52 (2H, s), 2,86 (1H, m), 2,70 (3H, m), 1,06 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

Beispiel 11: 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2,6-dimethoxy-benzyl)-acetamid



[0183] Hergestellt

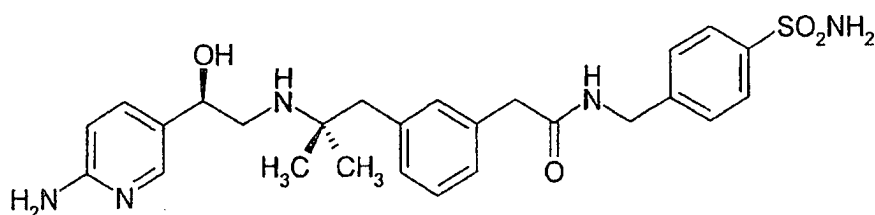
aus

N-(2,6-Dimethoxy-benzyl)-2-[4-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 11) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,86 (1H, s), 7,46 (1H, d), 7,28-7,08 (5H, m), 6,60 (2H, d), 6,54 (1H, d), 4,56 (1H, m), 4,42 (2H, s), 3,76 (6H, s), 3,45 (2H, s), 2,87 (1H, m), 2,70 (3H, m), 1,06 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493.

Beispiel 12: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamid



[0184] Hergestellt

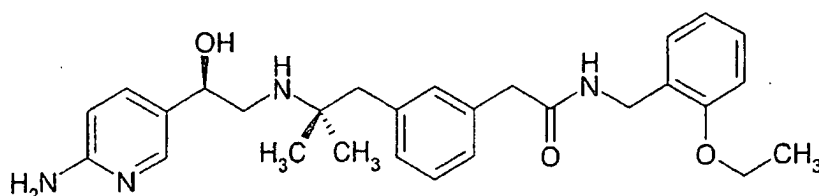
aus

2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamid (Präparat 12) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,85 (1H, s), 7,79 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,25-7,10 (3H, m), 7,05 (1H, s), 6,58 (1H, d), 4,58 (1H, m), 4,40 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,82 (1H, m), 2,75-2,60 (3H, m), 1,05 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512.

Beispiel 13: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid



[0185] Hergestellt

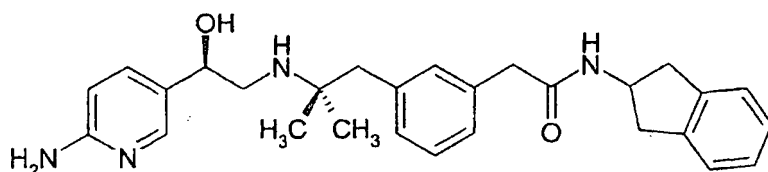
aus

2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid (Präparat 13) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,21-7,04 (6H, m), 6,87 (1H, d), 6,83 (1H, t), 6,57 (1H, d), 4,57 (1H, m), 4,36 (2H, s), 4,01 (2H, q), 3,52 (2H, s), 2,88-2,83 (1H, m), 2,74-2,64 (3H, m), 1,32 (3H, t), 1,03 (3H, s), 1,02 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

Beispiel 14: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-indan-2-yl-acetamid



[0186] Hergestellt

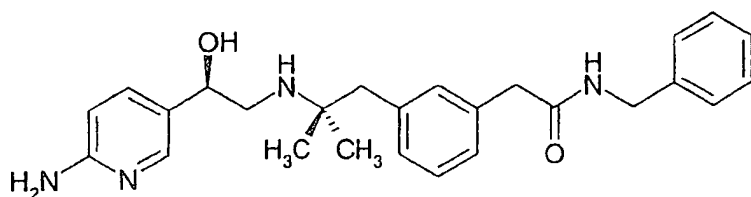
aus

2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-indan-2-yl-acetamid (Präparat 14) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,90 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,22-7,11 (7H, m), 7,04 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,56 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,24-3,20 (2H, m), 2,86-2,67 (6H, m), 1,07 (3H, s), 1,06 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.

Beispiel 15: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-benzyl-acetamid

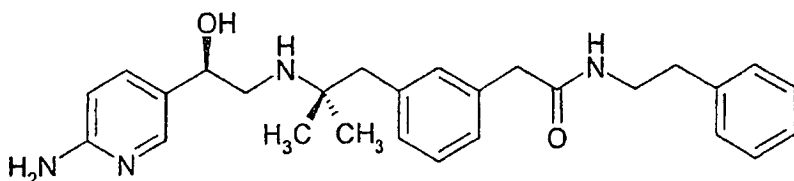


[0187] Hergestellt aus N-Benzyl-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 15) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,87 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 7,28-7,13 (8H, m), 7,05 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,59-4,56 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,90-2,85 (1H, m), 2,77-2,67 (3H, m), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 455, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 431.

Beispiel 16: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamid

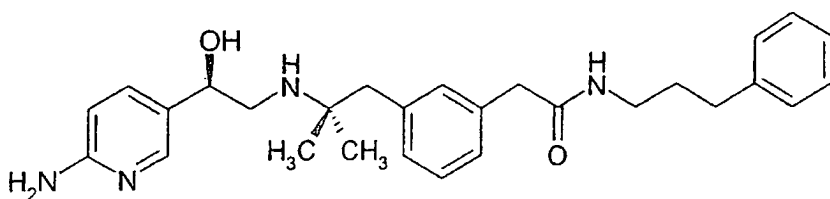


[0188] Hergestellt aus 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-phenethyl-acetamid (Präparat 16) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,91-7,89 (1H, m), 7,51-7,49 (1H, m), 7,24-7,05 (9H, m), 6,58 (1H, d), 4,60-4,57 (1H, m), 3,44 (2H, s), 3,42-3,38 (2H, m), 2,90-2,85 (1H, m), 2,77-2,66 (6H, m), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 445.

Beispiel 17: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid

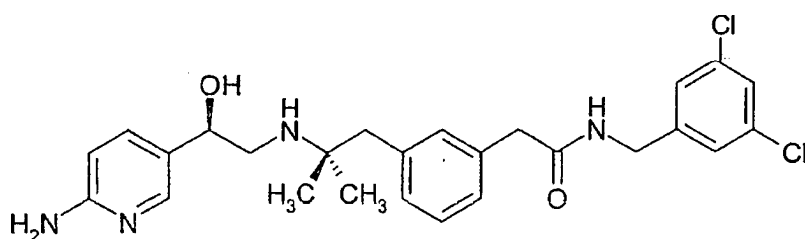


[0189] Hergestellt aus 2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid (Präparat 17) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,88 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,24-7,11 (8H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 6,56 (1H, d), 4,58-4,55 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,18 (2H, t), 2,88-2,83 (1H, m), 2,75-2,65 (3H, m), 2,59-2,55 (2H, m), 1,81-1,74 (2H, m), 1,06 (3H, s), 1,03 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 459.

Beispiel 18: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,5-dichlor-benzyl)-acetamid



[0190] Hergestellt

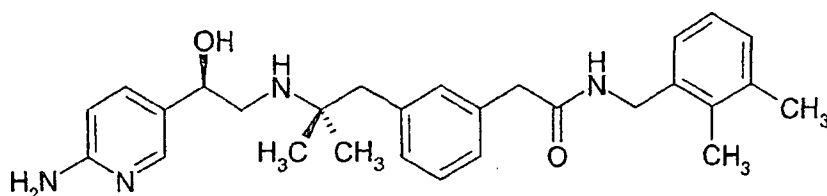
aus

N-(3,5-Dichlor-benzyl)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 18) gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,26-7,12 (7H, m), 6,56 (1H, d), 4,59-4,56 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,90-2,85 (2H, m), 2,77-2,66 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501/503, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 523/525, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 499/501.

Beispiel 19: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamid



[0191] Hergestellt

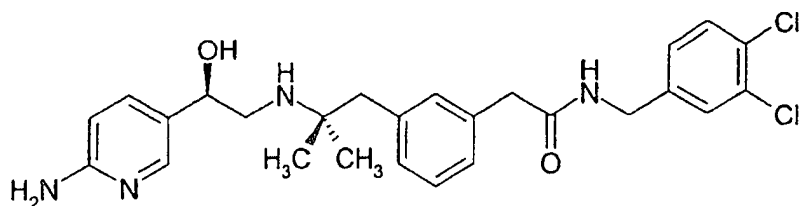
aus

N-(3,4-Dimethyl-benzyl)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 19), gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,87 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,22-7,13 (3H, m), 7,05-6,95 (4H, m), 6,56 (1H, d), 4,58-4,55 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,51 (2H, s), 2,89-2,84 (1H, m), 2,75-2,65 (3H, m), 2,26 (3H, s), 2,14 (3H, s), 1,06 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 459.

Beispiel 20: 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dichlor-benzyl)-acetamid



[0192] Hergestellt

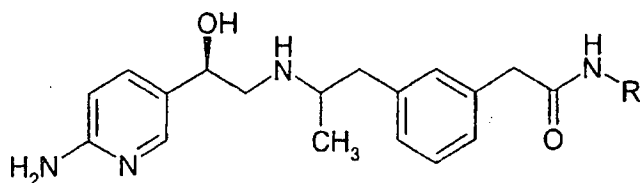
aus

N-(3,4-Dichlor-benzyl)-2-[3-(2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid (Präparat 20), gemäß dem Verfahren für Beispiel 1, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,88 (1H, s), 7,49-7,47 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,33 (1H, m), 7,24-7,11 (4H, m), 7,07-7,05 (1H, m), 6,56 (1H, d), 4,59-4,57 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,90-2,85 (1H, m), 2,76-2,66 (3H, m), 1,06 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501/503, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 523/525, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 499/501.

Beispiele 21 bis 27 (R wie in Tabelle 1 definiert)



[0193] Hergestellt unter Verwendung des Verfahrens für Präparat 1 unter Verwendung der Säure aus Präparat 30 und dem entsprechenden Amin, wodurch Amide erhalten wurden, die den Bedingungen für Beispiel 1 ohne Reinigung unterzogen wurden. Reinigung durch HPLC:

Säule: Phenomenex Luna C18, 10 µm, 150 × 10 mm ID, Umgebungstemperatur

Elutionsmittel A: 0,05 % Diethylamin in Wasser Elutionsmittel B: Acetonitril

Probenlösungsmittel: 90 % Dimethylsulfoxid in Wasser.

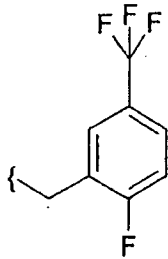
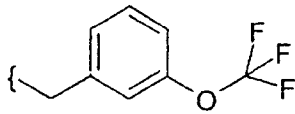
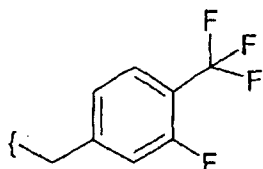
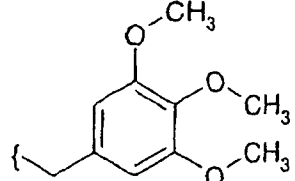
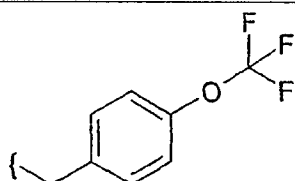
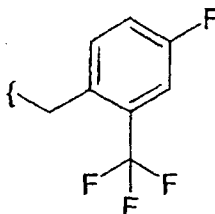
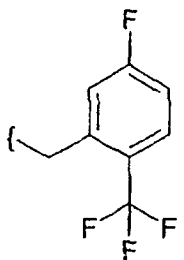
Gilson LC Pump Gradient Timetable Gilson 119 uv Detektor/Collect 225 (nm)

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

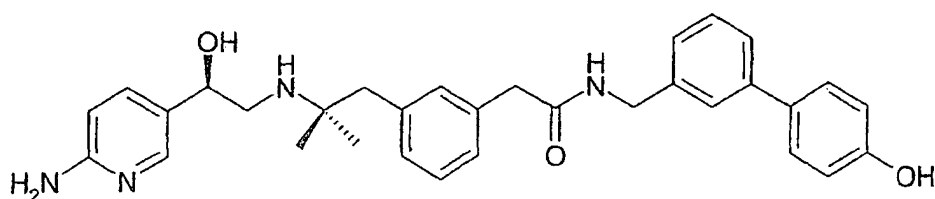
Doppelempfindlichkeit 200/Peakempfindlichkeit 60/Peakbreite 0,3 min.

Gilson Autosampler Injection Vol (µl) - 550,00 ergab die Titelverbindungen.

Tabelle 1

Beispiel	R	Retentionszeit (min)	LRMS (Elektrospray)	
			$[M+H]^+$	$[M-H]^-$
21		5,91	505	503
22		5,97	503	501
23		5,9	505	503
24		4,76	509	507
25		5,95	503	501
26		5,84	505	503
27		5,79	505	503

Beispiel 28: 2-(3-((2R)-2-[2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methyl-propyl)phenyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamid

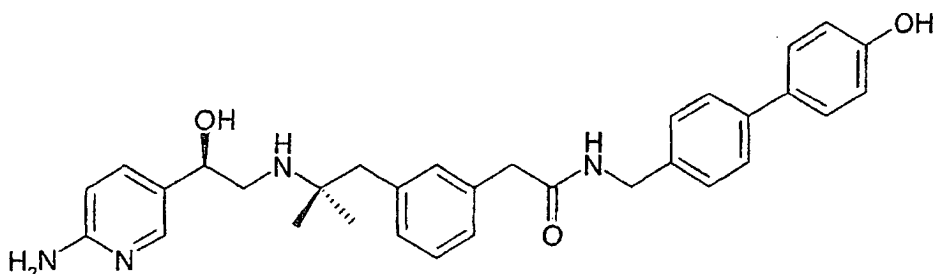


[0194] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 48, wodurch die Titelverbindung als ein hellbrauner Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,86 (1H, m), 7,45 (1H, dd), 7,27-7,40 (5H, m), 7,17-7,24 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 6,54 (1H, d), 4,53 (1H, dd), 4,41 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,80 (1H, dd), 2,59-2,70 (3H, m), 1,01 (3H, s), 0,98 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 547.

Beispiel 29: 2-(3-((2R)-2-[2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl)-phenyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)acetamid

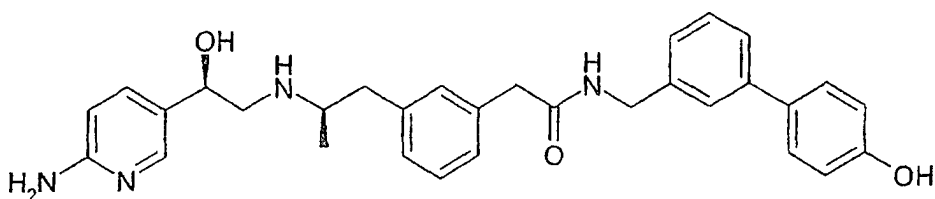


[0195] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 49, wodurch die Titelverbindung als ein rosafarbener Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,87 (1H, d), 7,39-7,48 (5H, m), 7,14-7,26 (5H, m), 7,05-7,07 (1H, m), 6,81-6,85 (2H, m), 6,55 (1H, d), 4,54 (1H, dd), 4,37 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,83-2,88 (1H, m), 2,65-2,76 (3H, m), 1,05 (3H, s), 1,02 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 547.

Beispiel 30: 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-phenyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamid

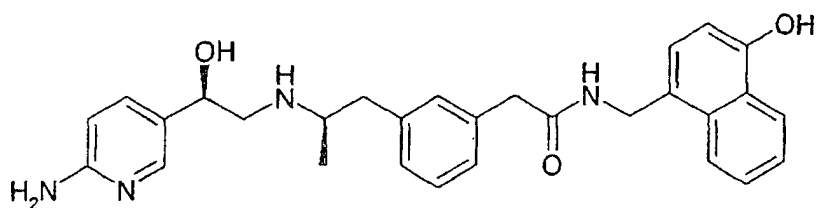


[0196] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 50, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,76 (1H, d), 7,27-7,41 (6H, m), 7,09-7,22 (4H, m), 7,00-7,03 (1H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 6,47 (1H, d), 4,48 (1H, dd), 4,40 (2H, s), 3,53 (2H, s), 2,79-2,88 (2H, m), 2,59 (2H, dd), 2,50-2,55 (1H, m), 1,00 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 533.

Beispiel 31: 2-(3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-phenyl)-N-(4-hydroxy-naphthalin-1-ylmethyl)acetamid

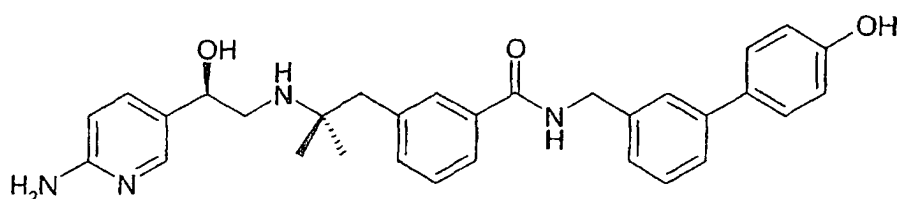


[0197] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 57, wodurch die Titelverbindung als ein hellbrauner Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,17-8,20 (1H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 7,71 (1H, d), 7,36-7,38 (2H, m), 7,28 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,09-7,13 (2H, m), 6,92-6,94 (2H, m), 6,68 (1H, d), 6,43 (1H, d), 4,65 (2H, d), 4,44 (1H, dd), 3,43 (2H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 2,53-2,58 (2H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 0,95 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 507.

Beispiel 32: 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)benzamid

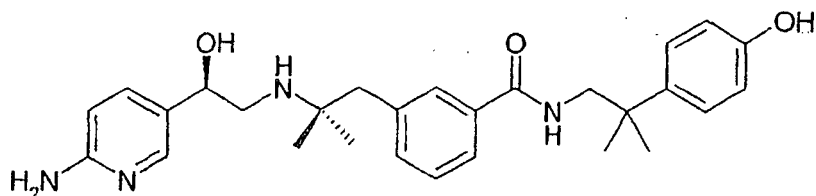


[0198] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 52, wodurch die Titelverbindung als ein gebrochen weißer Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,86 (1H, d), 7,71-7,75 (2H, m), 7,53 (1H, bs), 7,33-7,46 (7H, m), 7,25-7,27 (1H, d), 6,81-6,85 (2H, m), 6,49 (1H, d), 4,57 (1H, dd), 4,56 (2H, dd), 2,87-2,95 (2H, m), 2,69-2,74 (2H, m), 1,11 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 533.

Beispiel 33: 3-{(2R)-2-[2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propyl]-benzamid

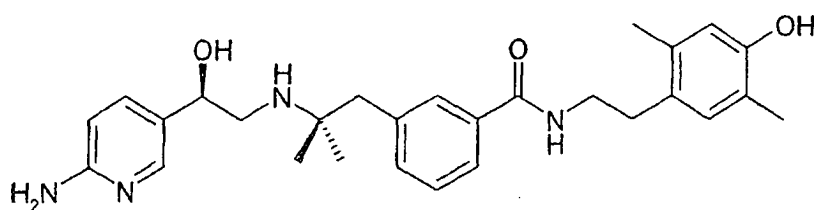


[0199] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 53, wodurch die Titelverbindung als ein hellbrauner Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,87 (1H, d), 7,53-7,55 (1H, m), 7,48-7,51 (2H, m), 7,32-7,33 (2H, m), 7,24 (2H, dd), 6,72 (2H, dd), 6,56 (1H, d), 4,55 (1H, dd), 3,51 (2H, s), 2,80-2,92 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 1,33 (6H, s), 1,08 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

Beispiel 34: 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamid

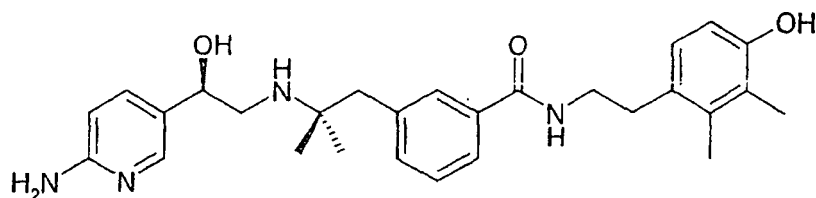


[0200] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 54, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,89 (1H, d), 7,62-7,67 (2H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 6,83 (1H, s), 6,57 (1H, d), 6,53 (1H, s), 4,57 (1H, dd), 3,44-3,48 (2H, m), 2,87-2,97 (2H, m), 2,70-2,80 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 475.

Beispiel 35: 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamid

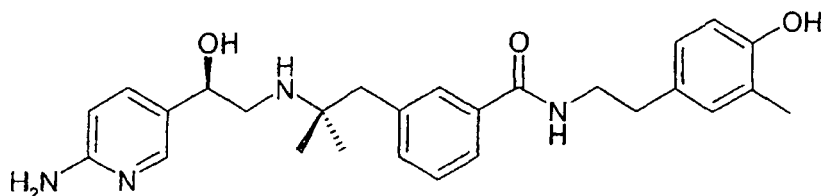


[0201] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 55, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,70-2,75 (2H, m), 2,83-2,99 (4H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 4,68-4,51 (1H, m), 6,53-6,59 (2H, m), 6,80 (1H, d), 7,33-7,41 (2H, m), 7,51 (1H, dd), 7,62-7,67 (2H, m), 7,90 (1H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z , $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 499.

Beispiel 36: 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)ethyl]benzamid

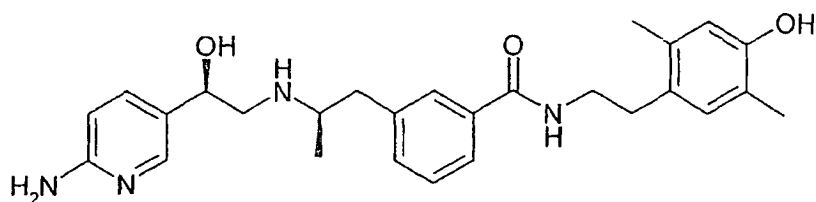


[0202] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 56, wodurch die Titelverbindung als ein beigefarbener Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,72-2,79 (4H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 3,46-3,64 (2H, m), 4,69 (1H, dd), 6,57 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 7,33-7,39 (2H, m), 7,60 (1H, dd), 7,61 (1H, bs), 7,63 (1H, dt), 7,89 (1H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 461.

Beispiel 37: 3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamid

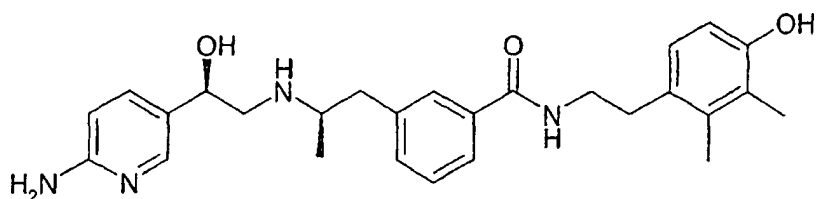


[0203] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 57, wodurch die Titelverbindung als ein gebrochen weißer Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,80 (1H, d), 7,60-7,62 (1H, m), 7,57-7,58 (1H, m), 7,39 (1H, dd), 7,29-7,36 (2H, m), 6,55 (1H, s), 6,50 (1H, d), 4,54 (1H, dd), 3,46-3,50 (2H, m), 2,96 (1H, q), 2,78-2,90 (4H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,07 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 461.

Beispiel 38: 3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamid

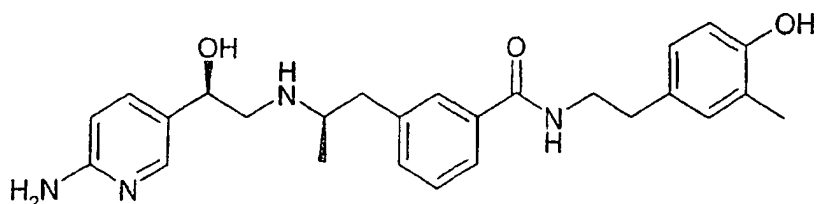


[0204] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 58, wodurch die Titelverbindung als ein hellrosafarbener Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,08 (3H, d), 2,13 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,61 (1H, dd), 2,70 (1H, dd), 2,79-2,81 (4H, m), 2,98 (1H, q), 3,46-3,49 (2H, s), 4,55 (1H, dd), 6,50 (1H, d), 6,54 (1H, d), 6,81 (1H, d), 7,29-7,86 (2H, m), 7,89 (1H, dd), 7,58 (1H, bs), 7,60 (1H, dt), 7,80 (1H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 485.

Beispiel 39: 3-((2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)ethyl]benzamid



[0205] Hergestellt gemäß dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amids aus Präparat 59, wodurch die Titelverbindung als ein beigefarbener Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,08 (3H, d), 2,15 (6H, s), 2,62 (1H, dd), 2,70-2,92 (5H, m), 2,98 (1H, q), 3,51 (2H, t), 4,55 (1H, dd), 6,50 (1H, d), 6,65 (1H, d), 6,86 (1H, dd), 6,95 (1H, d), 7,28-7,36 (2H, m), 7,39 (1H, dd), 7,56 (1H, bs), 7,59 (1H, dt), 7,80 (1H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 447.

Beispiele 40 bis 169 wurden unter Verwendung der folgenden Verfahrensweise hergestellt:

[0206] Die Säure (150 μl einer 0,2 M Lösung) in wasserfreiem Dimethylacetamid/3,75 % Triethylamin wurde zu jedem Loch einer 96-Loch-Polypropylenplatte (2 ml Volumen pro Loch) zugegeben. 225 μl der 0,2M-Lösungen der Amine in wasserfreiem Dimethylacetamid/3,75 % Triethylamin wurden zu jedem Loch zugegeben, gefolgt von der manuellen Zugabe von 225 μl einer frisch hergestellten 0,25M-Lösung aus 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat in Dimethylacetamid zu jedem Loch. Die Platten wurden mit einer Teflon-Folie und einer Gummidichtung verschlossen und fest zwischen zwei Aluminiumblöcke

geklemt und geschüttelt und bei 60 °C für 3 Tage erhitzt, dann wurde die Platte geöffnet und zur Trockne eingedampft.

[0207] Methanol (200 µl) wurde zu jedem Loch zugegeben, und die Platte wurde wieder verschlossen und für 30 min geschüttelt, bis alle Reste gelöst waren. Die Platten wurden wieder geöffnet, und Hydroxylaminhydrochlorid (200 µl einer 1,0 M Lösung) in wasserfreiem Ethanol wurde manuell zu jedem Loch zugegeben. Die Platte wurde mit einer Teflon-Folie und einer Gummidichtung verschlossen und fest zwischen zwei Aluminiumblöcke geklemmt und geschüttelt und auf 80 °C für 16 h erhitzt, dann zur Trockne eingedampft.

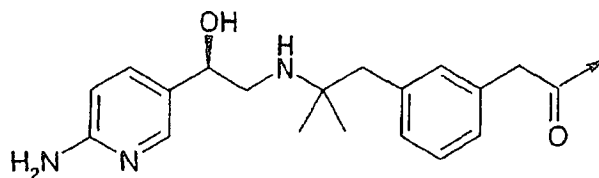
[0208] Dimethylsulfoxid (300 µl) wurde zu jedem Loch zugegeben und die Platte verschlossen und für 30 min geschüttelt, bis alle Reste gelöst waren. Die Platte wurde geöffnet, Wasser (150 µl) wurde manuell zugegeben und die Platte verschlossen und manuell für 1 min geschüttelt.

[0209] Präparative Umkehrphasenchromatographie wurde auf einer Phenomenex Luna C18, 10 µm HPLC-Säule (150 × 10 mm ID) bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Säulenfließgeschwindigkeit betrug 8 ml/min. Die verwendete mobile Phase war binäres Acetonitril/Wasser, gepuffert mit 0,05 % (V/V) Diethylamin. Die anfänglichen chromatographischen Bedingungen wurden auf 0 % Acetonitril eingestellt. Die Probentrennung wurde durch Erhöhen der Acetonitrilkonzentration auf 70 % über 11,60 Minuten mit einem Halt von weiteren 0,5 Minuten vor der Rekonditionierung der Säule bei 0 % Acetonitril für weitere 2,5 Minuten erreicht. Die Fraktionen wurden durch UV-Trigger gesammelt, basierend auf 225 nm und 254 nm Wellenlängen, die Doppelempfindlichkeit wurde auf 200, die Peakempfindlichkeit auf 30 und die Peakbreite auf 0,3 min eingestellt.

QC-Analyse.

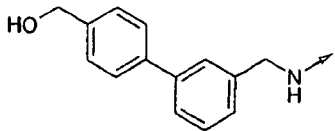
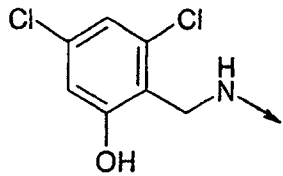
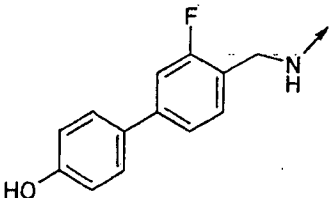
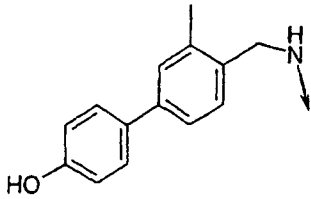
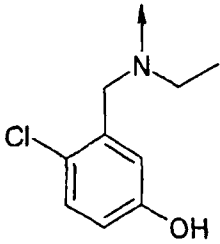
[0210] Alle gereinigten Verbindungen wurden durch LC-MS-Analyse vor der Registrierung analysiert. Zwei Verfahren der Detektion wurden verwendet, UV(DIAD) und ELSD.

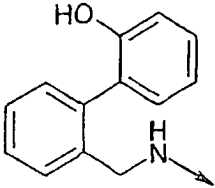
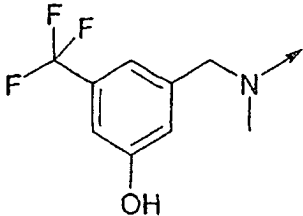
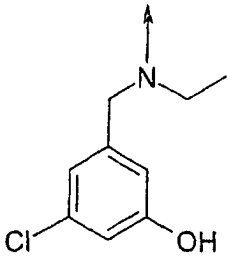
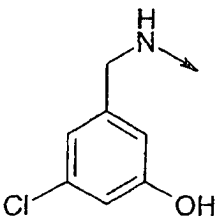
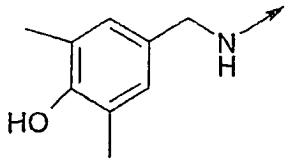
[0211] Analytische Umkehrphasenchromatographie wurde auf Phenomenex Luna C18, 5 µm, HPLC-Säule (30 × 4,6 mm ID) bei Raumtemperatur unter Verwendung einer Waters 1525 binären LC-Pumpe durchgeführt. Die Säulenfließgeschwindigkeit betrug 2,5 ml/min. Die verwendete mobile Phase war binäres Acetonitril/Wasser, gepuffert mit 0,05 % (V/V) Ammoniumacetat. Die anfänglichen chromatographischen Bedingungen wurden auf 5 % Acetonitril eingestellt. Der Gradientenzeitplan wurde durch Erhöhen der Acetonitrilkonzentration auf 95 % über 3 Minuten mit einem Halt von weiteren 0,5 Minuten vor der Rekonditionierung der Säule bei 5 % Acetonitril für weitere 1,0 Minuten erreicht. Ein Waters 2488 Doppelwellenlängendetektor wurde verwendet, der Doppelwellenlängen von 225 nm und 254 nm detektiert.

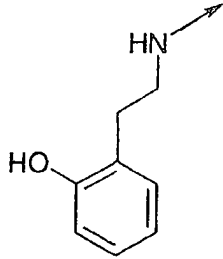
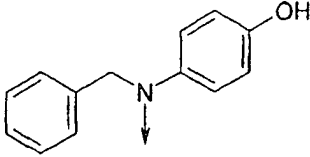
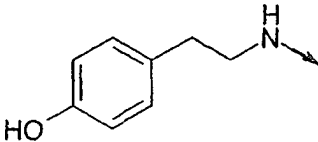
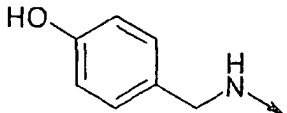
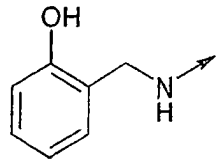
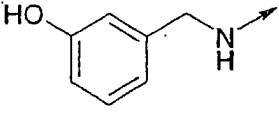


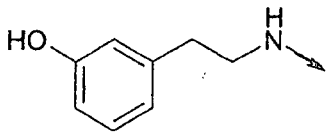
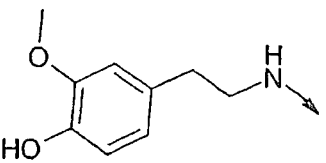
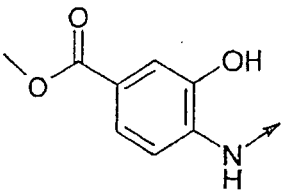
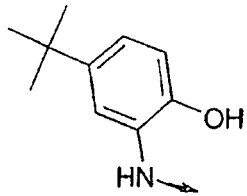
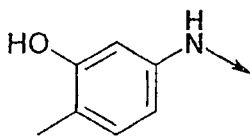
Bsp.	Name	Masse	Detektor	Rt	
40	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)acetamid	464,24	ELSD	1,35	
41	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-phenyl)acetamid	434,23	ELSD	1,3	
42	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(2-chlor-4-hydroxy-phenyl)acetamid	468,19	ELSD	1,46	
43	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)acetamid	478,26	ELSD	1,25	
44	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxy-phenyl]acetamid	526,22	ELSD	1,25	

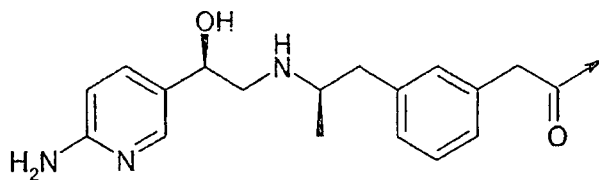
45	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)acetamid	448,25	DAD: 225	1,52	
46	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(5-chlor-2-hydroxy-benzyl)acetamid	482,21	ELSD	1,55	
47	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)acetamid	510,26	ELSD	1,89	
48	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methyl-acetamid	492,27	ELSD	1,25	
49	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-ethyl-N-(3-hydroxy-phenyl)acetamid	462,26	DAD: 255	1,45	
50	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid	506,29	ELSD	1,4	

51	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-{{[4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]methyl}acetamid	538,29	ELSD	1,49	
52	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(2,4-dichlor-6-hydroxybenzyl)acetamid	516,17	DAD: 255	1,9	
53	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid	542,27	ELSD	1,59	
54	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid	538,29	ELSD	1,7	
55	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(2-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethyl-acetamid	510,24	DAD: 255	1,67	

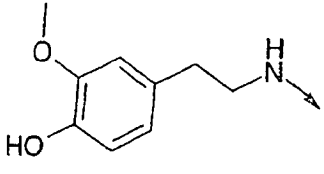
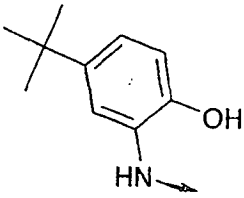
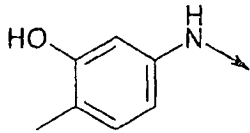
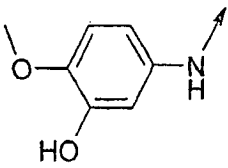
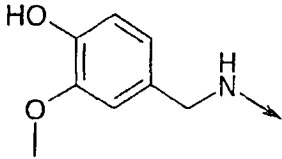
56	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]-acetamid	524,28	ELSD	1,73	
57	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-[3-hydroxy-5-(trifluor-methyl)benzyl]-N-methylacetamid	530,25	ELSD	1,77	
58	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylacetamid	510,24	ELSD	1,65	
59	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)acetamid	482,21	ELSD	1,52	
60	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamid	476,28	ELSD	1,49	

61	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid	462,26	ELSD	1,46	
62	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-benzyl-N-(4-hydroxyphenyl)acetamid	524,3	ELSD	1,75	
63	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]acetamid	462,3	ELSD	1,26	
64	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxybenzyl)acetamid	448,3	ELSD	1,33	
65	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-hydroxybenzyl)acetamid	448,3	ELSD	1,38	
66	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-hydroxybenzyl)acetamid	448,3	ELSD	1,33	

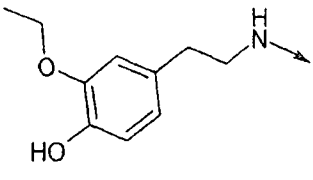
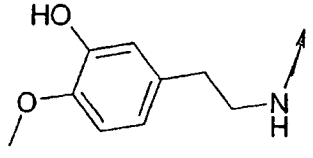
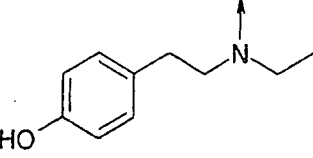
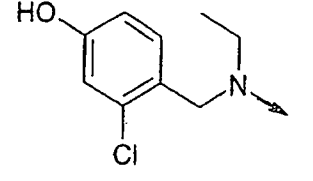
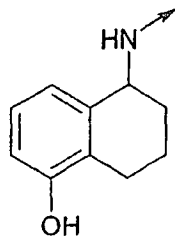
67	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]acetamid	462,3	ELSD	1,41	
68	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-ethyl]acetamid	492,3	ELSD	1,29	
69	Methyl-4-({[3-(2-{[(2R)-2-(6-aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-acetyl}amino)-3-hydroxybenzoat	492,2	ELSD	1,57	
70	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-(5-tert-butyl-2-hydroxy-phenyl)-acetamid	490,3	ELSD	1,85	
71	2-[3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methyl-phenyl)-acetamid	448,3	ELSD	1,54	

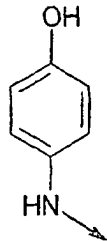
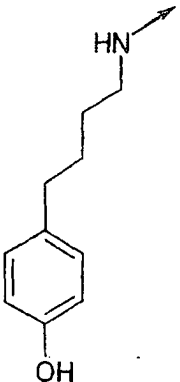
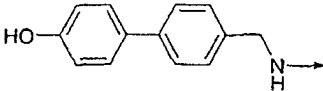
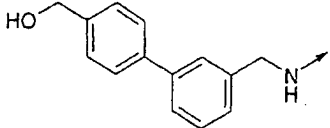
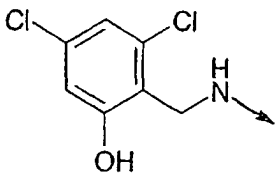


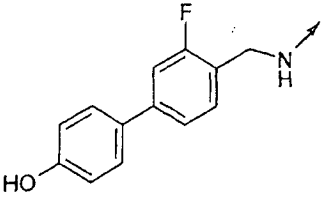
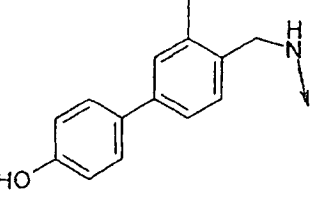
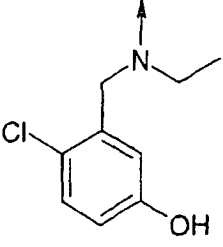
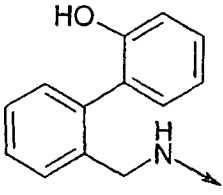
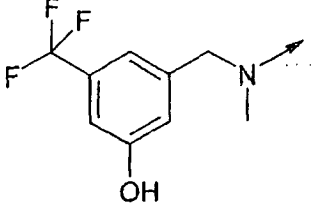
Bsp.	Name	Masse	Detektor	Rt	
72	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]amino}-propyl}phenyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid	448,25	ELSD	1,3	
73	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl}phenyl)-N-(4-hydroxybenzyl)acetamid	434,23	ELSD	1,16	
74	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl}phenyl)-N-(2-hydroxybenzyl)acetamid	434,23	DAD: 225	1,35	
75	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl}phenyl)-N-(3-hydroxybenzyl)acetamid	434,23	ELSD	1,23	
76	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl}phenyl)-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid	448,25	ELSD	1,34	

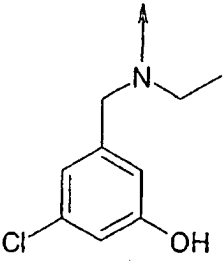
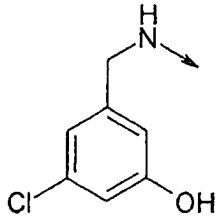
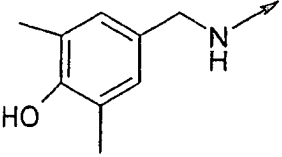
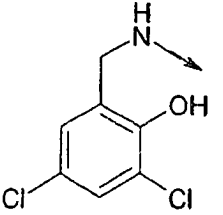
77	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-ethyl]acetamid	478,26	ELSD	1,24	
78	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(5-tert-butyl-2-hydroxy-phenyl)-acetamid	476,28	ELSD	1,82	
79	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methyl-phenyl)-acetamid	434,23	DAD: 255	1,52	
80	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-acetamid	450,23	ELSD	1,25	
81	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-acetamid	464,24	ELSD	1,3	

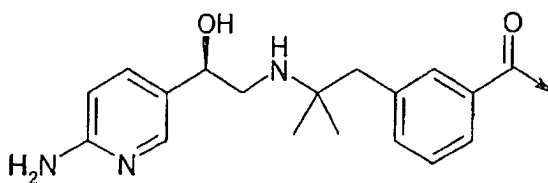
82	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]-acetamid	512,21	ELSD	1,22	
83	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-acetamid	434,23	ELSD	1,47	
84	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-2-methyl-phenyl)-acetamid	434,23	DAD: 225	1,24	
85	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)-acetamid	468,19	ELSD	1,5	
86	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}propyl)phenyl]-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methyl-acetamid	478,26	ELSD	1,26	

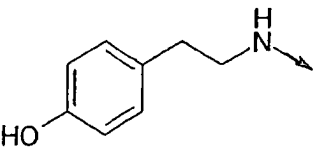
87	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxy-phenyl)ethyl]-acetamid	492,27	DAD: 225	1,35	
88	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-ethyl]acetamid	478,26	ELSD	1,29	
89	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-ethyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]acetamid	476,28	ELSD	1,52	
90	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-(2-chlor-4-hydroxybenzyl)-N-ethyl-acetamid	496,22	ELSD	1,56	
91	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-(5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)acetamid	474,26	ELSD	1,36	

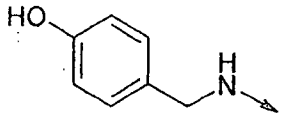
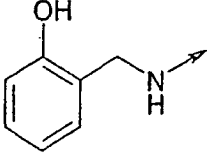
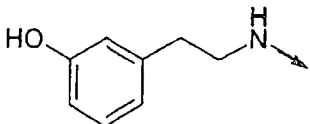
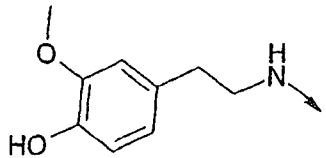
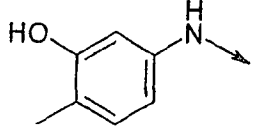
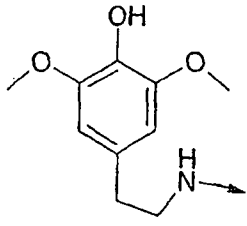
92	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl}amino}propyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)acetamid	420,22	ELSD	1,19	 A benzene ring with a hydroxyl group (OH) at the top and an amino group (HN) at the bottom, with an arrow pointing away from the nitrogen.
93	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]acetamid	476,28	DAD: 255	1,42	 A benzene ring with a hydroxyl group (OH) at the bottom and a butyl chain at the top, which ends in an amino group (HN) with an arrow pointing away from the nitrogen.
94	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-methyl]acetamid	510,26	ELSD	1,51	 Two benzene rings connected at the 1-position. The left ring has a hydroxyl group (HO) at the 4-position. The right ring has a methylamino group (CH2NH2) at the 4-position, with an arrow pointing away from the nitrogen.
95	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-{{[4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]methyl}acetamid	524,28	ELSD	1,53	 Two benzene rings connected at the 1-position. The left ring has a hydroxymethyl group (HO-CH2) at the 4-position. The right ring has a methylamino group (CH2NH2) at the 3-position, with an arrow pointing away from the nitrogen.
96	2-[3-((2R)-2-{{(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl}amino}-propyl)phenyl]-N-(2,4-dichlor-6-hydroxy-benzyl)-acetamid	502,15	ELSD	1,74	 A benzene ring with a hydroxyl group (OH) at the bottom, and chlorine atoms (Cl) at the 2 and 4 positions. A benzylamino group (CH2NH2) is attached at the 6-position, with an arrow pointing away from the nitrogen.

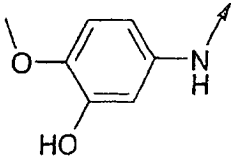
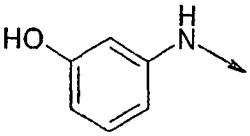
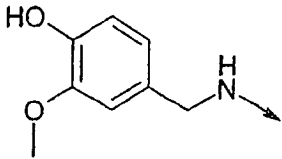
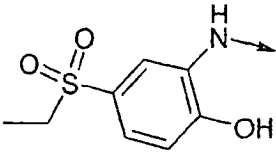
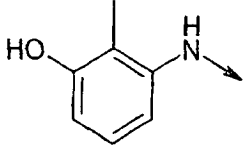
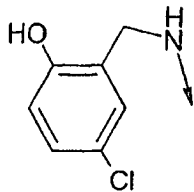
97	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl)phenyl]-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid	528,25	ELSD	1,64	
98	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid	524,28	ELSD	1,59	
99	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl)phenyl]-N-(2-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethylacetamid	496,22	ELSD	1,7	
100	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl)phenyl]-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)-methyl]acetamid	510,26	ELSD	1,61	
101	2-[3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}-propyl)phenyl]-N-[3-hydroxy-5-(trifluor-methyl)benzyl]-N-methylacetamid	516,23	ELSD	1,69	

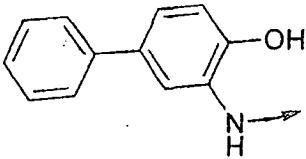
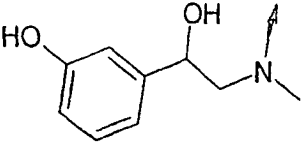
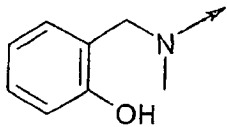
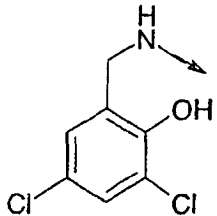
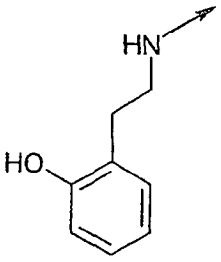
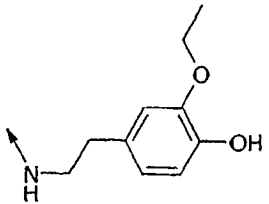
102	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethyl-acetamid	496,22	ELSD	1,6	
103	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)acetamid	468,2	ELSD	1,4	
104	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamid	462,3	ELSD	1,35	
105	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl]amino}propyl)phenyl]-N-(3,5-dichlor-2-hydroxy-benzyl)acetamid	502,2	ELSD	1,76	

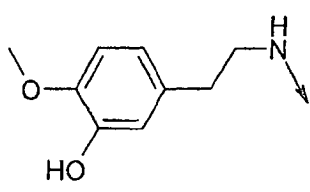
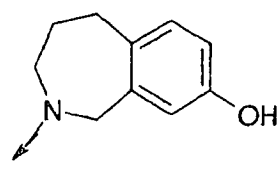
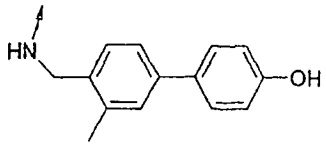
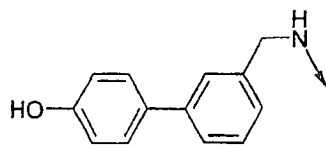


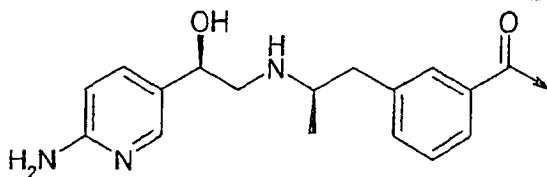
Bsp.	Name	Masse	Detektor	Rt	
106	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	448,25	ELSD	1,26	

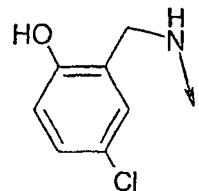
107	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(4-hydroxybenzyl)-benzamid	434,23	ELSD	1,34	
108	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(2-hydroxybenzyl)benzamid	434,23	ELSD	1,43	
109	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	448,25	ELSD	1,32	
110	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]benzamid	478,26	ELSD	1,4	
111	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(3-hydroxy-4-methylphenyl)benzamid	434,23	ELSD	1,44	
112	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]benzamid	508,27	ELSD	1,34	

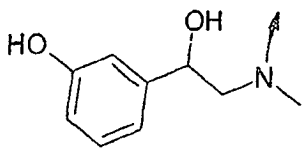
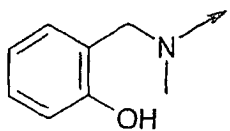
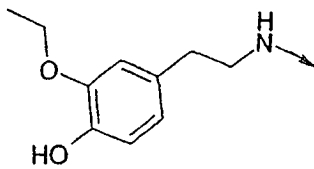
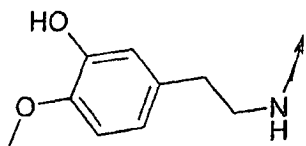
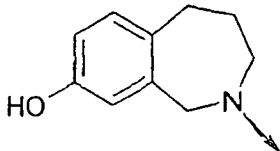
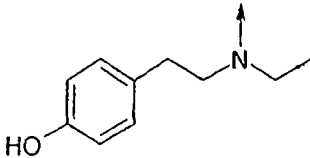
113	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzamid	450,23	ELSD	1,27	
114	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamid	420,22	ELSD	1,4	
115	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)benzamid	464,24	ELSD	1,25	
116	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]benzamid	512,21	ELSD	1,24	
117	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)benzamid	434,23	ELSD	1,26	
118	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)benzamid	468,19	ELSD	1,69	

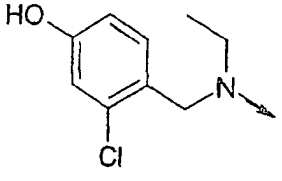
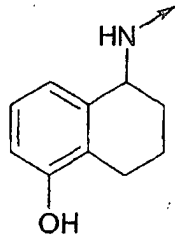
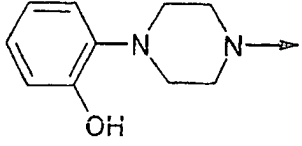
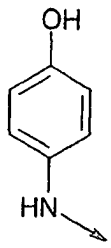
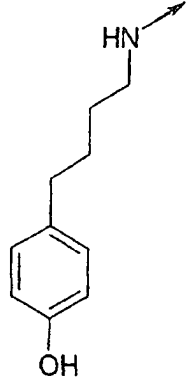
119	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(4-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)benzamid	496,25	ELSD	1,84	
120	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methylbenzamid	478,26	ELSD	1,29	
121	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(2-hydroxybenzyl)-N-methylbenzamid	448,25	ELSD	1,43	
122	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)benzamid	502,15	DAD: 225	1,82	
123	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]amino}-2-methylpropyl)-N-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	448,25	ELSD	1,41	
124	3-(2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	492,27	ELSD	1,34	

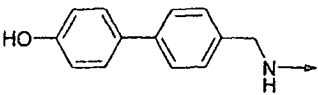
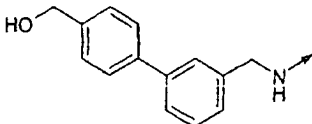
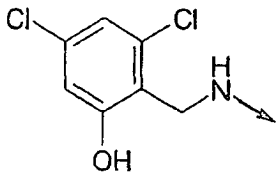
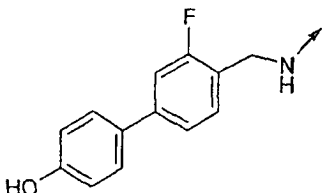
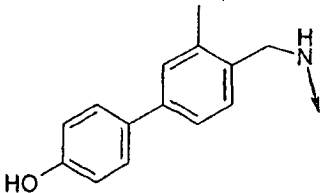
125	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]-benzamid	478,26	ELSD	1,09	
126	2-[3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-8-ol	474,26	ELSD	1,28	
127	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-benzamid	524,28	ELSD	1,48	
128	3-(2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}-2-methylpropyl)-N-[(3'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)-methyl]benzamid	510,26	ELSD	1,25	



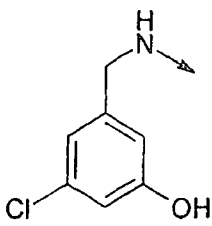
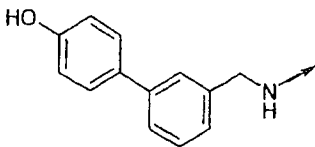
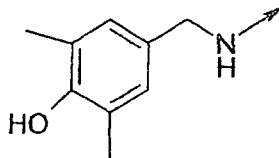
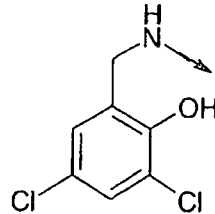
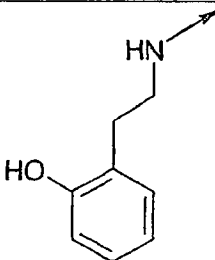
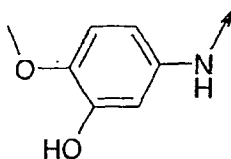
Bsp.	Name	Masse	Detektor	Rt	
129	3-((2R)-2-{{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)benzamid	454,2	ELSD	1,63	

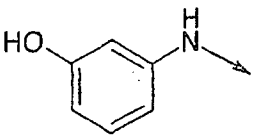
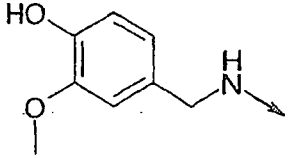
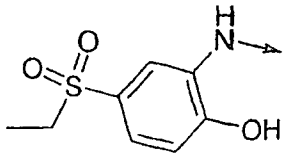
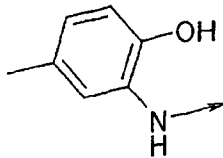
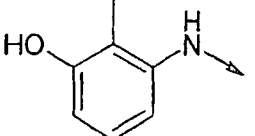
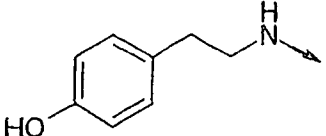
130	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methylbenzamid	464,2	ELSD	1,25	
131	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)-N-methylbenzamid	434,2	ELSD	1,4	
132	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	478,3	ELSD	1,36	
133	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]benzamid	464,2	ELSD	1,39	
134	2-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-8-ol	460,3	ELSD	1,39	
135	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-ethyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	462,3	ELSD	1,45	

136	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(2-chlor-4-hydroxybenzyl)-N-ethylbenzamid	482,2	ELSD	1,49	
137	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)benzamid	460,3	ELSD	1,48	
138	2-{4-[3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]amino}propyl)benzoyl]piperazin-1-yl}-phenol	475,3	ELSD	1,46	
139	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(4-hydroxyphenyl)benzamid	406,2	ELSD	1,24	
140	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]benzamid	462,3	ELSD	1,44	

141	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid	496,3	ELSD	1,54	
142	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-{[4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]methyl}-benzamid	510,3	ELSD	1,54	
143	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(2,4-dichlor-6-hydroxybenzyl)benzamid	488,1	ELSD	1,79	
144	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-benzamid	514,2	ELSD	1,69	
145	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]-benzamid	510,3	ELSD	1,61	

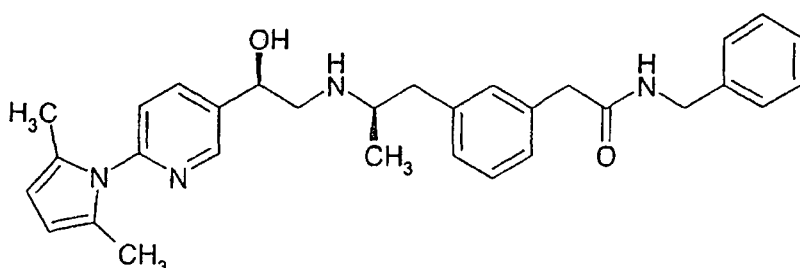
146	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(2-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethylbenzamid	482,2	ELSD	1,63	
147	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid	496,3	ELSD	1,64	
148	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid	496,3	ELSD	1,59	
149	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[3-hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methylbenzamid	502,2	ELSD	1,65	
150	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(3-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethylbenzamid	482,2	ELSD	1,55	

151	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(3-chlor-5-hydroxybenzyl)benzamid	454,2	ELSD	1,44	
152	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)methyl]benzamid	496,3	ELSD	1,63	
153	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)benzamid	448,3	ELSD	1,35	
154	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)benzamid	488,1	ELSD	1,88	
155	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	434,2	ELSD	1,37	
156	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzamid	436,21	ELSD	1,23	

157	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamid	406,2	ELSD	1,31	
158	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)benzamid	450,23	ELSD	1,31	
159	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]benzamid	498,19	ELSD	1,17	
160	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(2-hydroxy-5-methylphenyl)benzamid	420,22	ELSD	1,57	
161	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)benzamid	420,22	ELSD	1,2	
162	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid	434,23	ELSD	1,25	

163	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(4-hydroxybenzyl)benzamid	420,22	ELSD	1,18	
165	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)benzamid	420,22	ELSD	1,49	
168	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-(3-hydroxybenzyl)benzamid	420,22	ELSD	1,23	
169	3-((2R)-2-{[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino}propyl)-N-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamid	434,23	ELSD	1,34	

Präparat 1: N-Benzyl-2-[3-((2R)-2-{(2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino}-propyl)-phenyl]-acetamid



[0212] Eine Lösung aus der Säure aus Präparat 21 (200 mg, 0,41 mmol), O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (114 mg, 0,48 mmol), Triethylamin (1,0 ml, 7,17 mmol) und Benzylamin (52 mg, 0,48 mmol) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) wurde bei Raumtemperatur für 40 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (3 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2 × 10 ml) extrahiert.

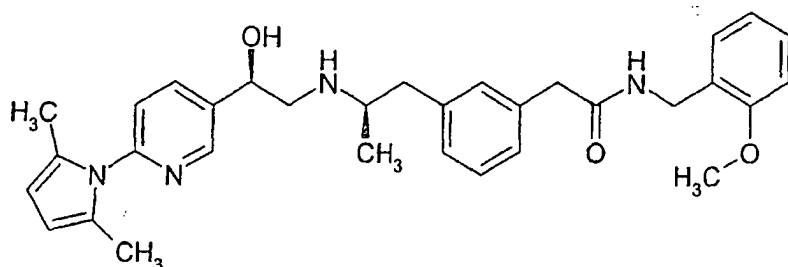
[0213] Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert. Die Reinigung durch Flashsäulenchromatographie unter Flution mit Dichlormethan:Methanol:Ammoniak (verändert von 100:0:0 zu 94:6:0,5, bezogen auf das Volumen) ergab die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl (148 mg).

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

LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 497.

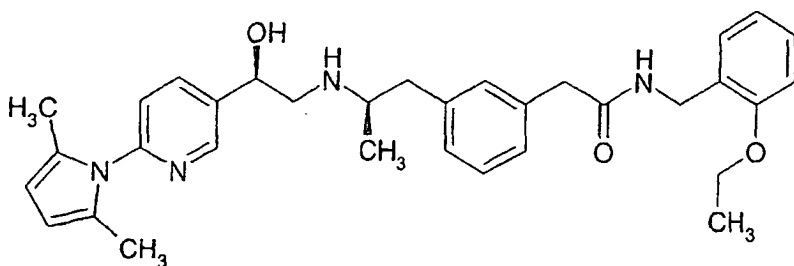
Präparat 2:

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamid

**[0214]** Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,51 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,29-6,83 (9H, m), 5,81 (2H, s), 4,81 (1H, m), 4,34 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,52 (2H, s), 2,95 (1H, s), 2,85 (2H, m), 2,74 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,03 (6H, s), 1,06 (3H, d) ppm.LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 527.

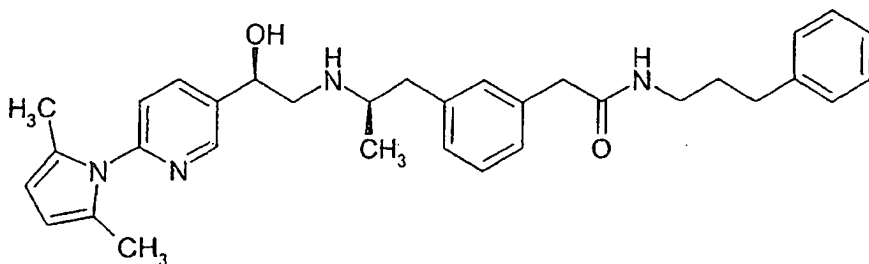
Präparat 3:

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid

**[0215]** Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren, unter Verwendung des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,50 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,29-6,80 (9H, m), 5,82 (2H, s), 4,83 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,99 (2H, q), 3,52 (2H, s), 2,96 (1H, m), 2,85 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,03 (6H, s), 1,33 (3H, t), 1,06 (3H, d) ppm.LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 541.**[0216]**

Präparat 4:

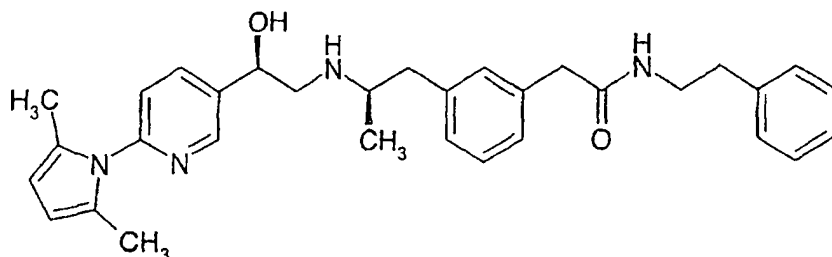
2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid

**[0217]** Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,52 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,28-7,08 (10H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,19 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,86-2,77 (3H, m), 2,60-2,54 (3H, m), 2,03 (6H, s), 1,77 (2H, m), 1,05 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.

Präparat 5: 2-[3-((2R)-2-(2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-N-phenethyl-acetamid



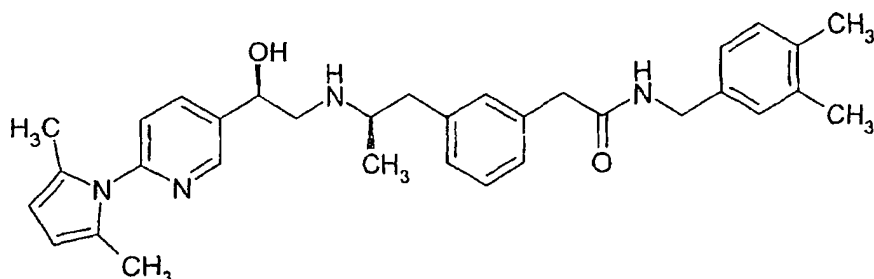
[0218] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,51 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,29-7,08 (10H, m), 5,81 (2H, s), 4,83 (1H, m), 3,44 (2H, s), 2,99 (1H, m), 2,85 (3H, m), 2,77 (4H, m), 2,60 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,08 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.

Präparat 6:

N-(3,4-Dimethyl-benzyl)-2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-acetamid

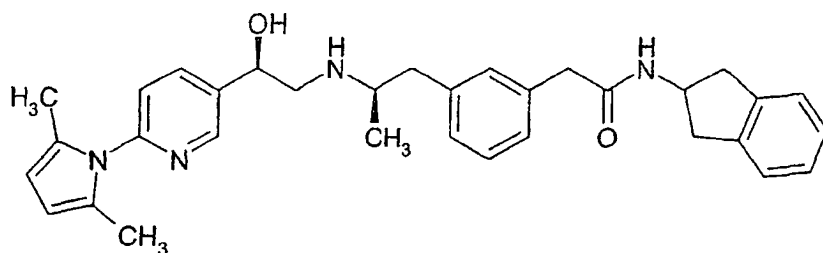


[0219] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,55 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,32-6,90 (8H, m), 5,81 (2H, s), 4,90 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,18 (1H, m), 3,00 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,02 (6H, s), 1,06 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.

Präparat 7: 2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-N-indan-2-yl-acetamid



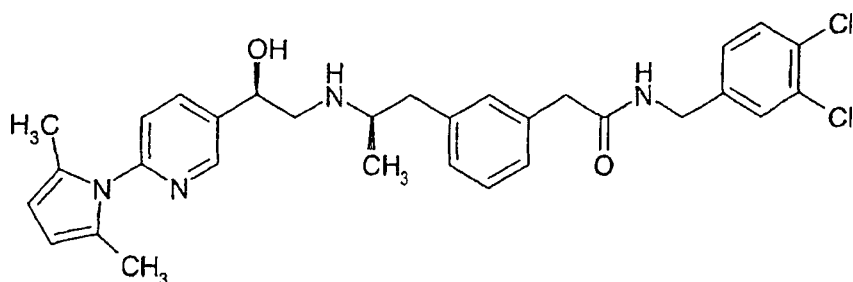
[0220] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,57 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,33-7,10 (9H, m), 5,82 (2H, s), 4,94 (1H, m), 4,55 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,31-2,66 (9H, m), 2,04 (6H, s), 1,17 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523.

Präparat 8:

N-(3,5-Dichlor-benzyl)-2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-acetamid



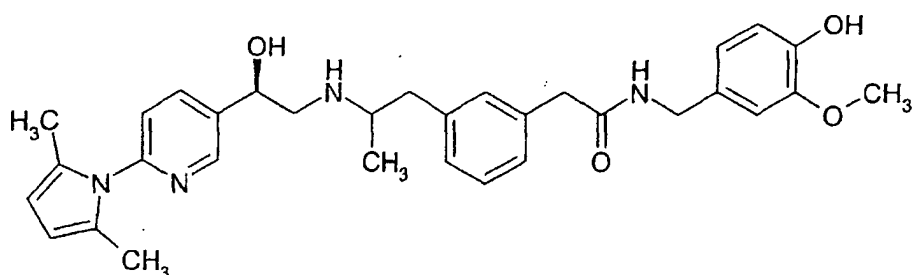
[0221] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 3,4-Dichlor-benzylamin als das Amin, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,56 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,59-7,13 (8H, m), 5,82 (2H, s), 4,92 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,20 (1H, m), 3,05 (2H, m), 2,91 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,15 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541/543.

Präparat 9:

2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-acetamid



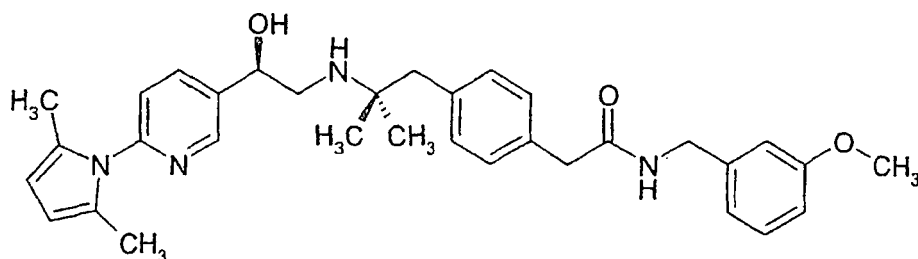
[0222] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 30 und des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,47 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 7,17-7,08 (3H, m), 6,86-6,61 (4H, m), 6,01-5,94 (3H, m), 4,72-4,57 (1H, m), 4,34-4,25 (2H, m), 3,80 (3H, m), 3,58-3,56 (2H, m), 3,10-2,57 (5H, m), 2,09 (6H, s), 1,13 (3H, t) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 543, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 565, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 541.

Präparat 10:

2-[4-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(3-methoxy-benzyl)-acetamid



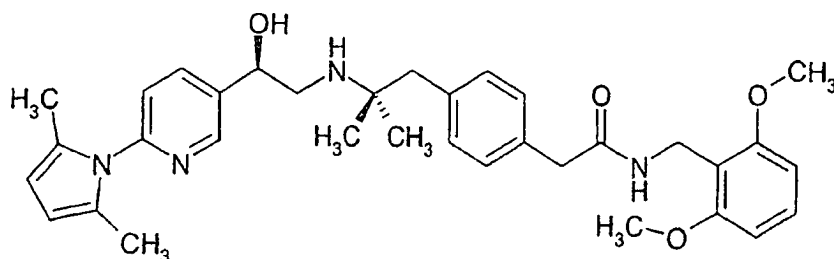
[0223] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Präparat 1 unter Verwendung der Säure aus Präparat 36 und des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,58 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,20 (4H, m), 7,18 (2H, m), 6,78 (2H, m), 6,72 (1H, s), 5,98 (1H, bs), 5,85 (2H, s), 4,62 (1H, dd), 4,38 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,58 (2H, s), 3,00 (1H, dd), 2,65 (3H, m), 2,08 (6H, s), 1,11 (3H, s), 1,10 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541.

Präparat 11:

N-(2,6-Dimethoxy-benzyl)-2-[4-(2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid



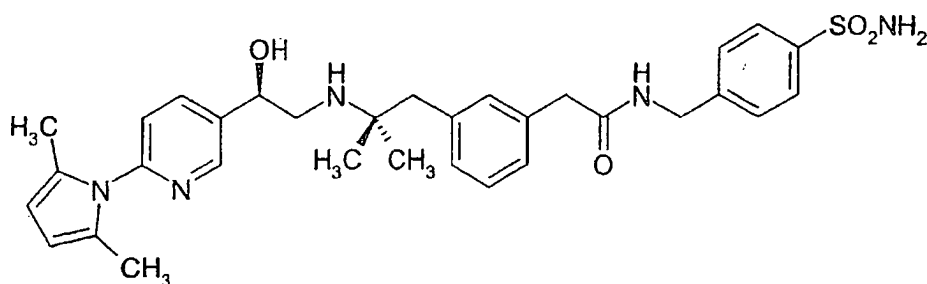
[0224] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Präparat 1 unter Verwendung der Säure aus Präparat 36 und des entsprechendenamins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,58 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,20-7,10 (6H, m), 6,50 (2H, d), 6,00 (1H, s), 5,90 (2H, s), 4,70 (1H, dd), 4,50 (2H, d), 3,73 (6H, s), 3,50 (2H, s), 3,05 (1H, dd), 2,72 (3H, m), 2,10 (6H, s), 1,11 (3H, s), 1,10 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 571.

Präparat 12:

2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamid

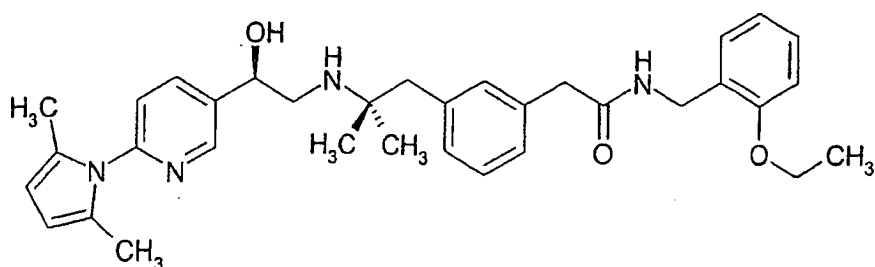


[0225] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Präparat 1 unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechendenamins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,37 (2H, d), 7,31 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,13 (1H, d), 5,82 (2H, s), 4,81 (1H, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel), 4,42 (2H, s), 3,56 (2H, s), 2,91-2,88 (2H, m), 2,78-2,66 (2H, m), 2,04 (6H, s), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 590, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 588.

Präparat 13: 2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(2-ethoxy benzyl)-acetamid



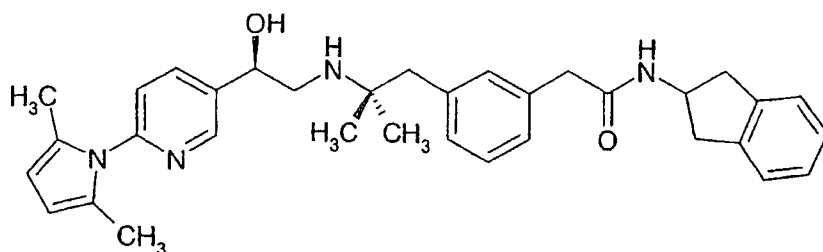
[0226] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Präparat 1 unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechendenamins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,25-7,10 (5H, m), 6,91-6,80 (3H, m), 5,80 (2H, s), 4,92 (1H, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel), 4,38 (2H, s), 4,02 (2H, q), 3,55 (2H, s), 2,90-2,82 (2H, m), 2,78-2,65 (2H, m), 2,03 (6H, s), 1,03 (3H, t), 1,05 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.

Präparat 14:

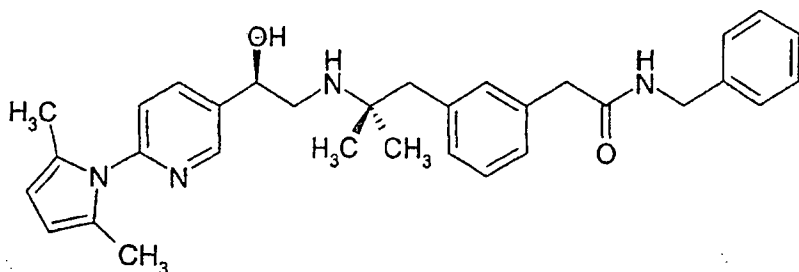
2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-indan-2-yl-acetamid



[0227] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,25-7,08 (8H, m), 5,81 (2H, s), 4,55 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,25 (1H, d), 3,20 (1H, d), 2,98-2,90 (7H, m), 2,00 (6H, s), 1,10 (3H, s), 1,09 (3H, s) ppm.
LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 537.

Präparat 15: N-Benzyl-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid

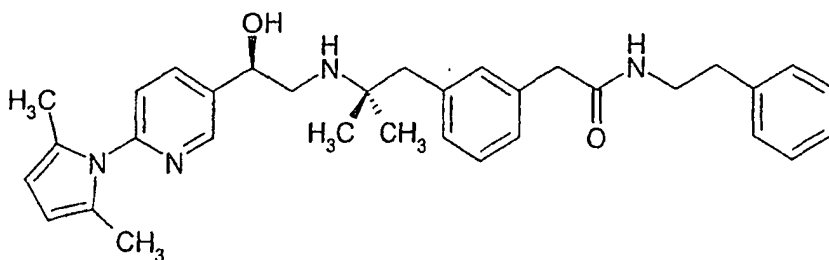


[0228] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03-8,00 (1H, m), 7,31-7,10 (10H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, m, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel), 4,35 (2H, s), 3,54 (2H, s), 2,94-2,84 (2H, m), 2,77-2,66 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 533, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 509.

Präparat 16: 2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-phenethyl-acetamid



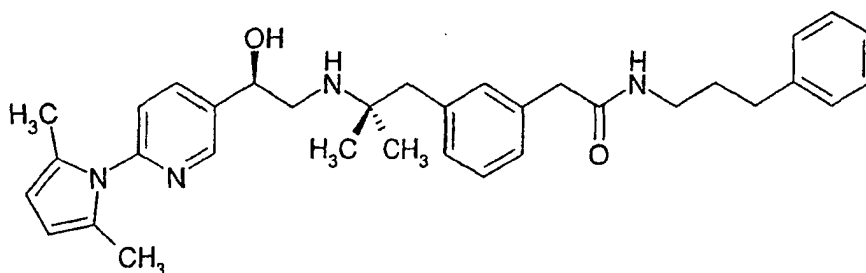
[0229] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,24-7,09 (9H, m), 5,82 (2H, s), 4,85 (1H, m, verdeckt durch Lösungsmittel), 3,45 (2H, s), 3,41-3,38 (2H, m), 2,94-2,86 (2H, m), 2,78-2,66 (4H, m), 2,04 (6H, s), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 547, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 523.

Präparat 17:

2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid



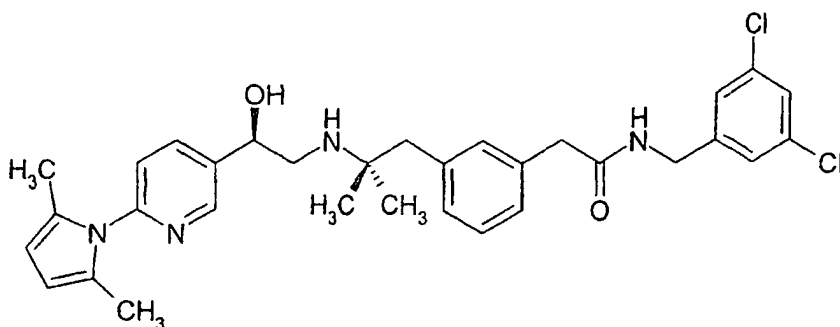
[0230] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechendenamins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,02-8,00 (1H, m), 7,31-7,11 (10H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel), 3,49 (2H, s), 3,20-3,17 (2H, m), 2,94-2,85 (2H, m), 2,79-2,67 (2H, m), 2,59-2,55 (2H, m), 2,04 (6H, s), 1,81-1,74 (2H, m), 1,08 (3H, s), 1,05 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 561, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 537.

Präparat 18:

N-(3,5-Dichlor-benzyl)-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid



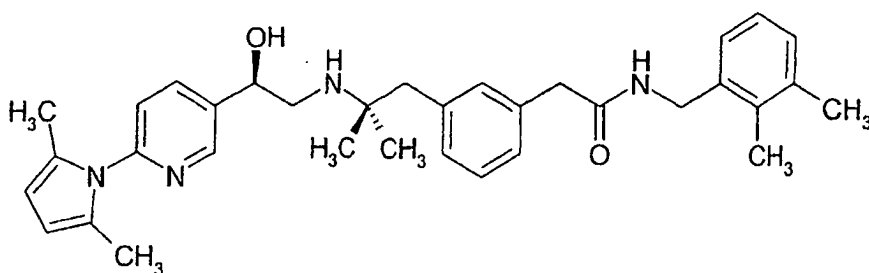
[0231] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechendenamins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,59 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, m), 7,32-7,11 (8H, m), 5,82 (2H, s), 4,83 (1H, m, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel), 4,32 (2H, s), 3,56 (2H, s), 2,95-2,84 (2H, m), 2,79-2,67 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,07 (3H, s), 1,04 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579/581, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 601/603, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 577/579.

Präparat 19:

N-(2,3-Dimethyl-benzyl)-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid



[0232] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechendenamins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

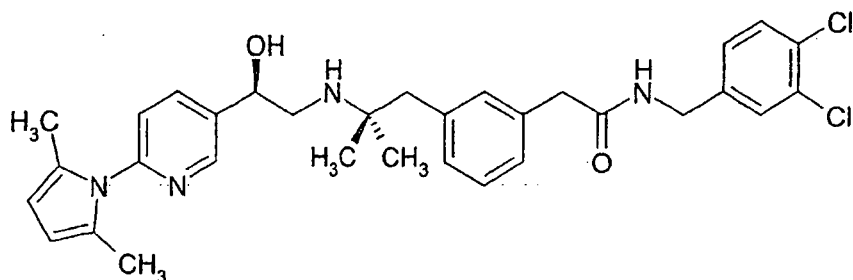
^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,61 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,32-6,95 (8H, m), 5,83 (2H, s), 4,95-4,92 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,53 (2H, s), 3,05-3,03 (2H, m), 2,86-2,76 (2H, dd), 2,24 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,04 (6H, s),

1,15 (3H, s), 1,13 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 539, $[M+Na]^+$ 561, $[M-H]^-$ 537.

Präparat 20:

N-(3,4-Dichlor-benzyl)-2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-acetamid

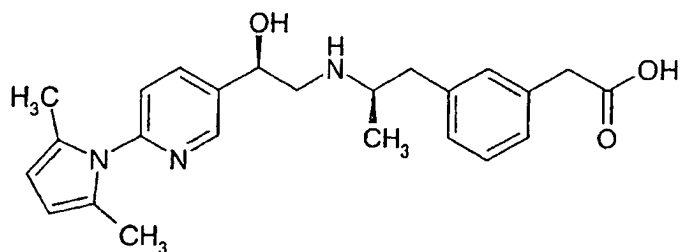


[0233] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des entsprechenden Amins, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes O1 erhalten wurde.

1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, m), 7,46-7,11 (8H, m), 5,82 (2H, s), 4,82 (1H, m, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel), 4,32 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,94-2,84 (2H, m), 2,78-2,66 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,06 (3H, s), 1,03 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 579/581, $[M+Na]^+$ 601/603, $[M-H]^-$ 577/579.

Präparat 21: [3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-essigsäure

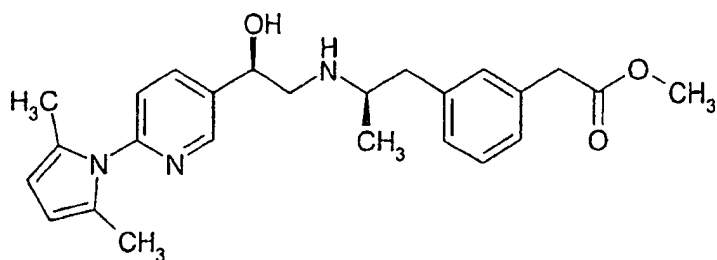


[0234] Eine Lösung aus dem Ester von Präparat 22 (5,45 g, 12,93 mmol) in Tetrahydrofuran (80 ml) wurde mit 1N Lithiumhydroxid (26 ml, 26 mmol) behandelt, und das resultierende Gemisch zum Rühren bei Raumtemperatur für 16 Stunden stehen gelassen. 1N Hydrogenschlorid (26 ml, 26 mmol) wurde zugegeben und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rest wurde azeotrop mit Toluol getrocknet und dann durch Flashsäulenchromatographie unter Flution mit Dichlormethan:Methanol:880 Ammoniak (verändert von 90:10:1 zu 80:20:3, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff (3,7 g) erhalten wurde.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 8,54 (1H, bs), 7,92-7,90 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,16 (1H, d), 7,07-7,00 (3H, m), 5,77 (2H, s), 4,77-4,74 (1H, m), 3,47 (2H, s), 2,91-2,75 (4H, m), 2,43-2,38 (1H, m), 2,01 (6H, s), 0,92 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 408.

Präparat 22: {3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl}-essigsäuremethylester



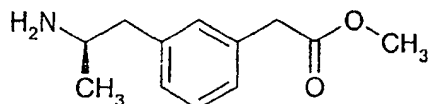
[0235] Eine Lösung aus dem Epoxid aus Präparat 27 (5,43 g von 66 % b/w Rohmaterial, 3,58 g, 16,7 mmol)

und dem Amin aus Präparat 23 (4,15 g, 20,02 mmol) in Dimethylsulfoxid (50 ml) wurde bei 85 °C unter Stickstoff für einen Zeitraum von 16 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und direkt auf eine starke Kationenaustauschersäule geladen. Die Säule wurde mit Methanol (300 ml) eluiert und dann das Produkt mit 2M Ammoniak in Methanol (100 ml) eluiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest durch Flashsäulenchromatographie unter Flution mit Dichlormethan:Methanol:880 Ammoniak (verändert von 100 zu 98:2:0,2, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein hellorangefarbenes Öl (5,45 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,54 (1H, bs), 7,79 (1H, dd), 7,31-7,22 (2H, m), 7,15-7,10 (3H, m), 5,82 (2H, s), 4,91-4,81 (1H, m, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel), 3,67 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,04-2,96 (1H, m), 2,88 (2H, d), 2,81-2,74 (1H, m), 2,66-2,58 (1H, m), 2,04 (6H, s), 1,09 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 420.

Präparat 23: [3-((2R)-2-Amino-propyl)-phenyl]-essigsäuremethylesterhydrochlorid

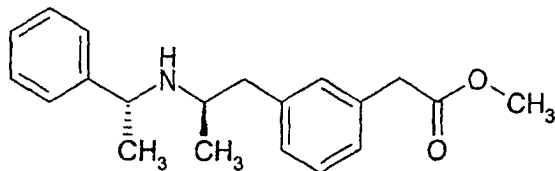


[0236] Eine Lösung aus dem Amin aus Präparat 24 (7,69 g, 22 mmol) und Ammoniumformiat (6,94 g, 110 mmol) wurde auf 75 °C in Gegenwart von 20 % Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (2,00 g) erhitzt. Nach 90 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Arbocel® filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde zwischen Dichlormethan (100 ml) und 880 Ammoniak (100 ml) geteilt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum reduziert, wodurch die Titelverbindung als ein farbloses Öl (4,78 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,27-7,23 (1H, t), 7,13-7,09 (3H, m), 3,67 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,12-3,05 (1H, m), 2,67-2,57 (2H, m), 1,06 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 230.

Präparat 24: {3-[(2R)-2-((1R)-1-Phenyl-ethylamino)-propyl]-phenyl}-essigsäuremethylester

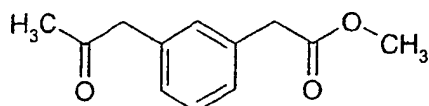


[0237] Eine Lösung aus dem Keton aus Präparat 25 (8,5 g, 41,2 mmol), (R)- α -Methylbenzylamin (4,8 ml, 37,2 mmol), Natriumtriacetoxyborhydrid (11,6 g, 56 mmol) und Essigsäure (2,2 ml, 38 mmol) in Dichlormethan (400 ml) wurde bei Raumtemperatur für 48 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (200 ml) gequenchet und gerührt, bis die Blasenbildung nachließ. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum reduziert. Die Reinigung durch Flashsäulenchromatographie unter Flution mit Dichlormethan:Methanol:880 Ammoniak (verändert von 99:1:0,1 zu 95:5:0,5, bezogen auf das Volumen) ergab ein 4:1-Gemisch aus Diastereomeren (R,R hauptsächlich) als ein hellgelbes Öl (8,71 g). Die Behandlung mit einem Überschuß an 1 M Hydrogenchlorid in Methanol, gefolgt von drei aufeinanderfolgenden Kristallisationen (Diisopropylether/Methanol) ergab die Titelverbindung als einen farblosen kristallinen Feststoff (5,68 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,52-7,48 (5H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 7,18-7,16 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 4,59 (1H, q), 3,62 (2H, s), 3,30 (3H, s), 3,30-3,25 (1H, m), 3,26-3,15 (1H, m), 2,66-2,60 (1H, m), 1,68 (3H, d), 1,18, (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 334.

Präparat 25: [3-(2-Oxo-propyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

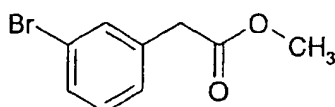


[0238] Eine Lösung aus dem Bromid aus Präparat 26 (15,0 g, 65,0 mmol), Tributylzinnmethoxid (28,3 ml, 98 mmol), Isopropenylacetat (10,8 ml, 98,0 mmol), Palladium(II)acetat (750 mg, 3,30 mmol) und Tri-ortho-tolylphosphin (2,0 g, 6,5 mmol) wurde zusammen in Toluol (75 ml) bei 100 °C unter Stickstoff für 5 Stunden gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion mit Ethylacetat (150 ml) und 4M wässriger Kaliumfluoridlösung (90 ml) verdünnt und für 15 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde durch Arbocel® filtriert und die organische Phase abgetrennt und im Vakuum reduziert. Der Rest wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit einem Lösungsmittelgradienten von Diethylether:Pentan:Dichlormethan (verändert von 0:100:0 zu 25:75:0 dann zu 0:0:100, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl (12,6 g) erhalten wurde.

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

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

Präparat 26: (3-Brom-phenyl)-essigsäuremethylester

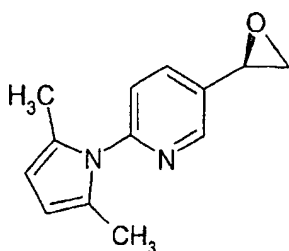


[0239] Acetylchlorid (0,7 ml, 9,3 mmol) wurde langsam zu einer Lösung aus (3-Bromphenyl)-essigsäure (20,0 g, 93 mmol) in Methanol (500 ml) bei 0 °C unter Stickstoff zugegeben, und die Reaktion konnte sich allmählich auf Raumtemperatur über einen Zeitraum von 5 Stunden erwärmen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest in Dichlormethan gelöst, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein farbloses Öl (20,6 g) erhalten wurde.

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

LRMS (Elektrospray): m/z [M+Na]⁺ 253.

Präparat 27: 2-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-5-[(2R)-oxiranyl]pyridin

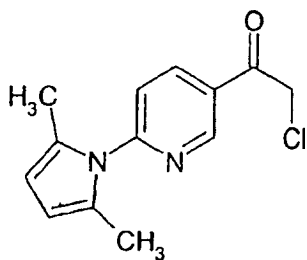


[0240] Eine Lösung aus dem Chlorid aus Präparat 28 (12,0 g, 48,1 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde langsam zu einer Lösung aus (-)-B-Chlordiisopinocampheylboran (20,1 g, 62,5 mmol) in tert-Butyl-methylether (15 ml) und Tetrahydrofuran (30 ml) bei -30 °C unter Stickstoff zugegeben. Die Reaktion wurde für 6 Stunden bei -30 °C gerührt, und dann wurden Natriumperborattetrahydrat (7,4 g, 48,1 mmol), gefolgt von tert-Butyl-methylether (50 ml) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, mit 2M wässrigem Natriumhydroxid (190 ml) behandelt und für weitere 6 Stunden gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit weiterem tert-Butyl-methylether (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 1M wässrigem Natriumhydroxid (50 ml), gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (50 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Pentan:Dichlormethan (verändert von 80:2 zu 100:0, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch das rohe Epoxid (65 % b/w, 11,0 g) erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

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

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

Präparat 28: 2-Chlor-1-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethanon

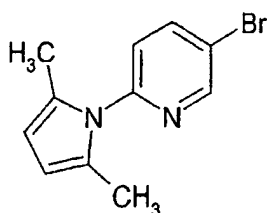


[0241] Eine Lösung aus 2,5M n-Butyllithium in Hexanen (35 ml, 87,6 mmol) wurde zu einer Lösung aus dem Bromid aus Präparat 29 (20,0 g, 79,7 mmol) in tert-Butylmethylether (300 ml) bei -78 °C unter Stickstoff über 10 Minuten zugegeben. Die Reaktion wurde für weitere 10 Minuten gerührt, und 2-Chlor-N-methoxy-N-methyl-acetamid (12,1 g, 87,6 mmol) in tert-Butylmethylether (40 ml) wurde langsam zugegeben. Die Reaktion wurde bei -78 °C für 20 Minuten gerührt, und dann wurde 1M Salzsäure (200 ml) zugegeben. Das Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, wurde für 2 Stunden gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit tert-Butylmethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (100 ml), gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (100 ml) und 1M Natriumhydroxid (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Natriumsulfat), im Vakuum konzentriert und das restliche Öl durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Pentan:Dichlormethan:Methanol (verändert von 75:25:0 zu 0:99:1, bezogen auf das Volumen) gereinigt. Der Rest wurde aus Pentan:Dichlormethan umkristallisiert, wodurch die Titelverbindung als ein gelber Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,11 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d), 7,32-7,30 (1H, d), 5,91 (2H, s), 4,66 (2H, s), 2,17 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M-H}]^+$ 247.

Präparat 29: 5-Brom-2-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin

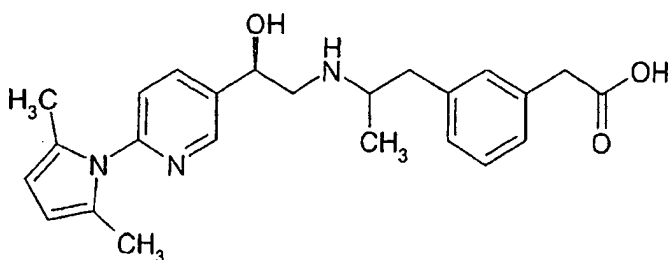


[0242] 2,5-Hexandion (46,2 g, 0,41 mol) wurde zu einer Suspension aus 2-Amino-5-brompyridin (50,0 g, 0,29 mol) zugegeben und die Reaktion unter Rückfluß für 24 Stunden unter Deanand-Stark-Bedingungen erhitzt. Para-Toluolsulfonsäure (100 mg) wurde zugegeben, und die Reaktion wurde unter Rückfluß für weitere 18 Stunden erhitzt. 8 ml Wasser wurden entfernt, die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser (100 ml) gewaschen und durch einen Kieselgelstopfen unter Flution mit Toluol geführt. Das Elutionsmittel wurde im Vakuum konzentriert und der Rest in Pentan:Dichlormethan (1:1, bezogen auf das Volumen) gelöst und durch einen Kieselgelstopfen unter Flution mit Pentan:Dichlormethan (1:1, bezogen auf das Volumen) geführt. Das Elutionsmittel wurde im Vakuum konzentriert, wodurch eine rote Flüssigkeit erhalten wurde, die sich beim Stehenlassen verfestigte. Der Feststoff wurde umkristallisiert (Isopropanol), wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff (54,4 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,66 (1H, s), 7,93-7,92 (1H, d), 7,13-7,11 (1H, d), 5,91 (2H, s), 2,13 (6H, s) ppm.

LRMS (Thermospray): m/z $[\text{M+H}]^+$ 252.

Präparat 30: {3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl}-essigsäure

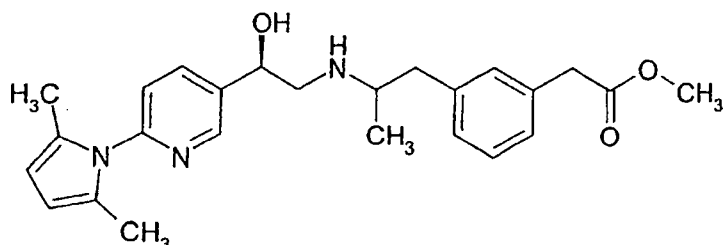


[0243] Hergestellt unter Verwendung des Verfahrens für Präparat 21 unter Verwendung des Esters aus Präparat 31, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,55 (1H, s), 7,93 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,18-7,15 (1H, m), 7,10-7,03 (3H, m), 5,77 (2H, s), 4,87-4,80 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,01-2,89 (4H, m), 2,50-2,40 (1H, m, teilweise maskiert durch Lösungsmittel), 2,01 (6H, s), 0,96 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.

Präparat 31: [3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-propyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

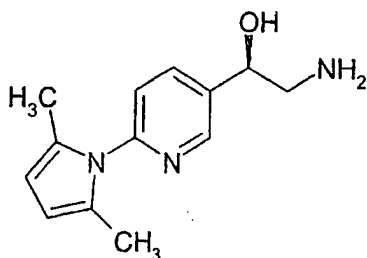


[0244] Eine Lösung aus dem Amin aus Präparat 32 (2,0 g, 8,65 mmol), dem Keton aus Präparat 25 (2,14 g, 10,0 mmol), Essigsäure (0,5 ml, 8,65 mmol) und Natriumtriacetoxyborhydrid (2,75 g, 13,0 mmol) wurde in Dichlormethan (25 ml) unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser (25 ml) gewaschen und die wässrige Phase mit weiterem Dichlormethan (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat), im Vakuum reduziert und der Rest durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Dichlormethan:Methanol:880 Ammoniak (verändert von 98:2:0 zu 95:5:0, dann 95:5:0,5, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (1:1-Gemisch aus Diastereoisomeren) als ein hellgelbes Öl (3,65 g) erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,56 (1H, s), 7,87-7,84 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m, teilweise maskiert durch Lösungsmittel), 7,20-7,09 (4H, m), 5,88 (2H, s), 4,97-4,87 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,18-3,03 (2H, m), 2,94-2,74 (3H, m), 2,10 (6H, s), 1,22 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

Präparat 32: (1R)-2-Amino-1-[6-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-ethanol

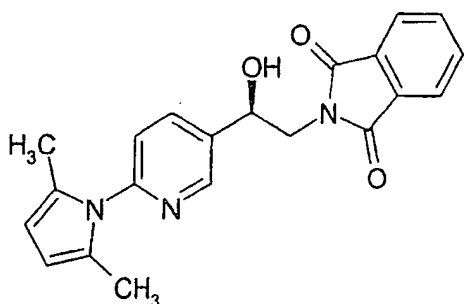


[0245] Eine Lösung aus dem Phthalimid aus Präparat 33 (4,85 g, 13,4 mmol) in 8M Methylamin in Ethanol (50 ml) wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck konzentriert und der Rest in Methanol gelöst. Diese Lösung wurde durch eine starke Kationenaustauscher-Harzpatrone unter Flution mit Methanol und dann 2N Ammoniak in Methanol geführt, wodurch das Produkt eluiert wurde. Das Elutionsmittel wurde im Vakuum konzentriert und der Rest durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Dichlormethan:Methanol:880 Ammoniak (verändert von 95:5:0 zu 90:10:1, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff (1,6 g) erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,21 (1H, d), 5,89 (2H, s), 4,69 (1H, t), 3,15-3,11 (1H, dd), 2,85-2,80 (1H, dd), 2,11 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 254.

Präparat 33: 2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethyl)-isoindol-1,3-dion

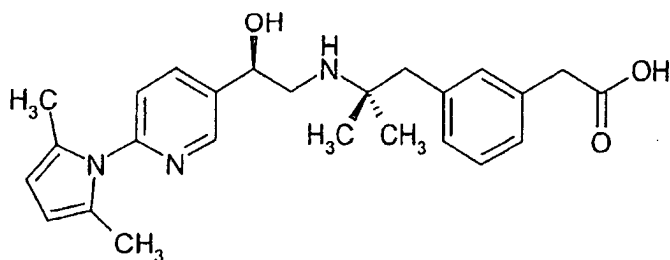


[0246] Eine Lösung aus dem rohen Epoxid aus Präparat 27 (30,0 g 65 % b/w Epoxid, 19,50 g, 91,0 mmol), Phthalimid (12,51 g, 85,0 mmol) und Kaliumphthalimid (2,78 g, 15,0 mmol) in N,N-Dimethylformamid (200 ml) wurde bei 90 °C unter Stickstoff für 6 Stunden erhitzt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt, im Vakuum konzentriert und der Rest zwischen Dichlormethan (600 ml) und Wasser (400 ml) geteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit weiterem Dichlormethan (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und im Vakuum konzentriert. Die Kristallisation aus Ethylacetat (300 ml) ergab die Titelverbindung als einen hellgelben kristallinen Feststoff (22,1 g).

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,42 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,80 (4H, d), 7,30 (1H, d), 5,90 (1H, s), 5,80 (2H, s), 5,00 (1H, brs), 3,82 (1H, m), 3,75 (1H, m), 1,95 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.

Präparat 34: [3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-essigsäure

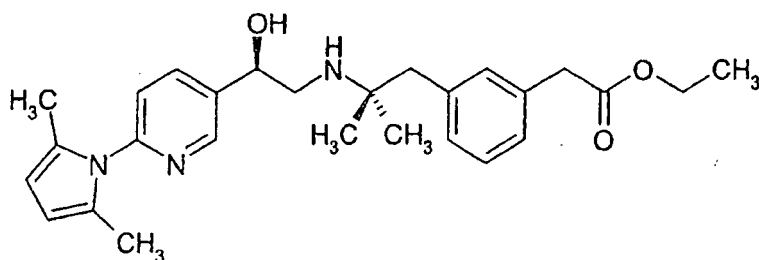


[0247] Hergestellt gemäß dem für Präparat 21 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Esters aus Präparat 35, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,66 (1H, s), 8,13-8,10 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,31-7,23 (3H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 5,83 (2H, s), 5,11-5,07 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,42-3,23 (2H, m), 3,04-2,97 (2H, m), 2,05 (6H, s), 1,37 (3H, s), 1,36 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 420.

Präparat 35: [3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-essigsäureethylester

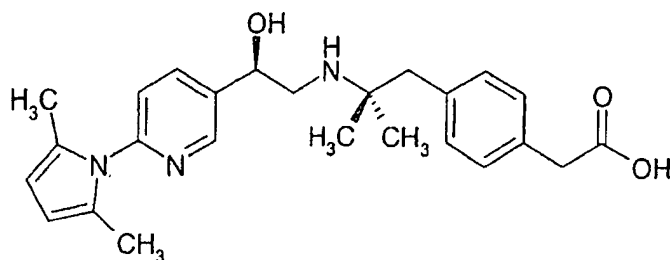


[0248] Hergestellt gemäß dem für Präparat 22 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Epoxids aus Präparat 27 und des Amins aus Präparat 45, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,58 (1H, s), 8,04-8,01 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,17-7,11 (3H, m), 5,82 (2H, s), 4,13 (2H, q), 3,62 (2H, s), 2,95-2,85 (2H, m), 2,80-2,67 (2H, dd), 2,04 (6H, s), 1,22 (3H, t), 1,09 (3H, s), 1,06 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 450, $[M+Na]^+$ 472, $[M-H]^-$ 448.

Präparat 36: [4-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-essigsäure

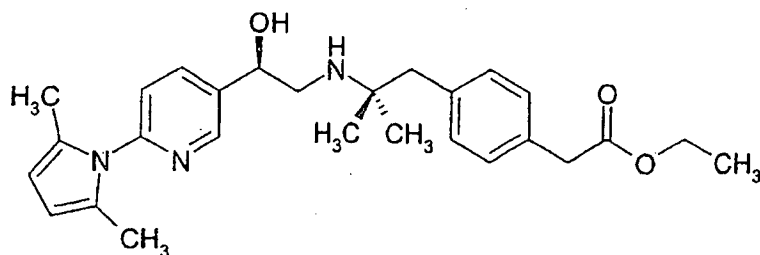


[0249] Hergestellt gemäß dem für Präparat 21 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Esters aus Präparat 37, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8,56 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,14-7,06 (4H, m), 5,77 (2H, s), 4,72 (1H, m), 3,46 (2H, s), 2,83-2,82 (2H, m), 2,60 (2H, s), 2,01 (6H, s), 0,95 (3H, s), 0,93 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 422, $[M-H]^-$ 420.

Präparat 37: [4-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl)-pyrrol-1-yl]-pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methyl-propyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

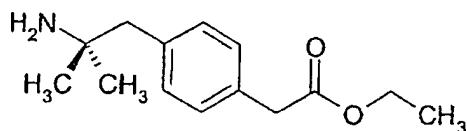


[0250] Hergestellt gemäß dem für Präparat 22 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Epoxids aus Präparat 27 und des Amins aus Präparat 38, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,58 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,20 (3H, m), 7,15 (2H, m), 5,80 (2H, s), 4,70 (1H, m), 4,17 (2H, q), 3,59 (2H, s), 3,05 (1H, m), 2,75-2,65 (3H, m), 2,10 (6H, s), 1,25 (3H, t), 1,18 (3H, s), 1,17 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 450, $[M+Na]^+$ 472, $[M-H]^-$ 448.

Präparat 38: [4-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenyl]-essigsäureethylester

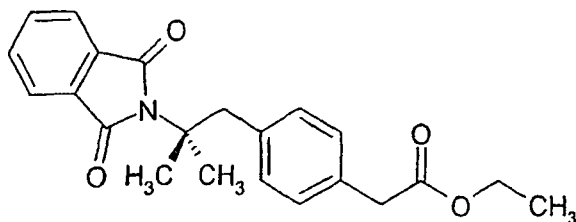


[0251] Eine Lösung aus dem Ester aus Präparat 39 (1,99 g, 5,44 mmol) wurde mit einer Lösung aus Methylamin in Ethanol (10 ml einer 8M-Lösung, 80 mmol) behandelt und die resultierende Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 3 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rest mit Methanol verrieben, wodurch N-[1,1-Dimethyl-2-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-ethyl]-N'-methyl-phthalimid als ein farbloser Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde mit Salzsäure (100 ml einer 6N-Lösung) behandelt und auf 100 °C für 48 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde 1m Vakuum entfernt und der rohe Aminosäurerest mit einem Gemisch aus Ethanol (50 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (2 ml) bei Raumtemperatur für 16 Stunden behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rest zwischen Dichlormethan (100 ml) und gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat (100 ml) geteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl (760 mg, 59 %) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,22 (2H, d), 7,15 (2H, d), 4,17 (2H, q), 3,60 (2H, s), 2,61 (2H, s), 1,25 (3H, t), 1,10 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 236.

Präparat 39: {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-2-methyl-propyl]-phenyl}-essig säureethylester

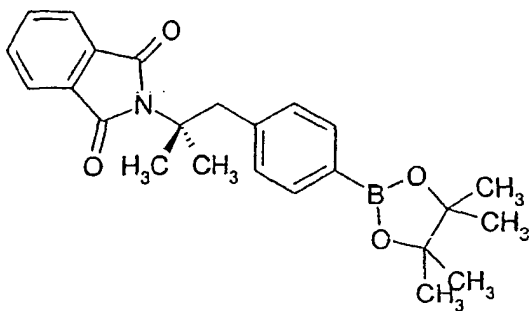


[0252] Eine Lösung aus dem Boronsäureester aus Präparat 40 (3,32 g, 8,19 mmol) in Tetrahydrofuran (35 ml) wurde mit Ethylbromacetat (0,75 ml, 6,8 mmol), Palladium(II)acetat (46 mg, 0,20 mmol), Tri-ortho-tolylphosphin (187 mg, 0,61 mmol) und Kaliumphosphat (7,24 g, 34 mmol) behandelt und die resultierende Suspension bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan (150 ml) verdünnt, mit Wasser (100 ml), gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert, wodurch die Titelverbindung als ein orangefarbenes Öl (1,85 g, 74 %) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,77 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,12 (2H, d), 7,06 (2H, d), 4,12 (2H, q), 3,54 (2H, s), 3,26 (2H, s), 1,75 (6H, s), 1,23 (3H, t) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 388.

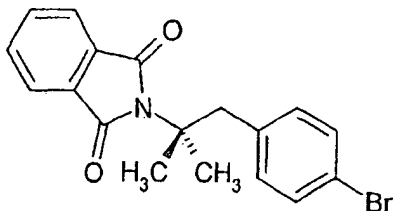
Präparat 40: 2-[1,1-Dimethyl-2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-ethyl]-isoindol-1,3-dion



[0253] Eine Lösung aus dem Bromid aus Präparat 41 (6,88 g, 19 mmol), Kaliumacetat (5,65 g, 57 mmol), Bis(pinacolato)diboron (5,85 g, 23 mmol) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)chlorid (0,80 g, 0,98 mmol) in Dimethylsulfoxid (100 ml) wurde auf 80 °C unter einer Stickstoffatmosphäre für 16 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser (300 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (100 ml), gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert. Die Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Pentan:Dichlormethan (verändert von 60:40 zu 0:100, bezogen auf das Volumen) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (5,58 g, 72 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,73 (2H, m), 7,68 (2H, m), 7,60 (2H, d), 7,08 (2H, d), 3,27 (2H, s), 1,74 (6H, s), 1,30 (12H, s) ppm.

Präparat 41: 2-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-isoindol-1,3-dion



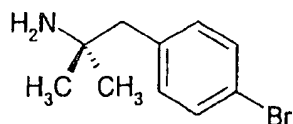
[0254] Eine Lösung aus dem Amin aus Präparat 42 (5,13 g, 22 mmol), Carboethoxyphthalimid (5,91 g, 27 mmol) und Triethylamin (7,52 ml, 54 mmol) in Toluol (80 ml) wurde bei 110 °C unter einer Stickstoffatmosphäre für 16 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum reduziert. Der Rest wurde zwischen Dichlormethan (100 ml) und gesättigtem Natriumbicarbonat

(100 ml) geteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert. Die Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Pentan:Dichlormethan (verändert von 60:40 zu 0:100, bezogen auf das Volumen) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (5,14 g, 64 %).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,78 (2H, m), 7,65 (2H, m), 7,25 (2H, d), 6,98 (2H, d), 3,20 (2H, s), 1,75 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 376.

Präparat 42: 2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethylamin

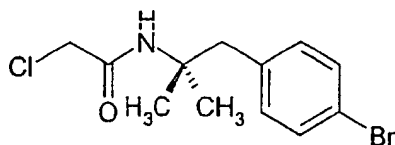


[0255] Eine Lösung aus dem Amid aus Präparat 43 (19,0 g, 62 mmol), Thioharnstoff (5,70 g, 75 mmol) und Essigsäure (30 ml) in Ethanol (150 ml) wurde unter Rückfluß unter einer Stickstoffatmosphäre für 16 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Waschen des festen Niederschlags mit Ethanol (50 ml) filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum reduziert und der Rest zwischen Dichlormethan (500 ml) und 1M wässrigem Natriumhydroxid (300 ml) geteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit Dichlormethan (500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung als ein dunkles orangefarbenes Öl (12,58 g, 88 %) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,41 (2H, d), 7,05 (2H, d), 2,60 (2H, s), 1,08 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228/230.

Präparat 43: N-[2-(4-Brom-phenyl)-1,1-dimethyl-ethyl]-2-chlor-acetamid

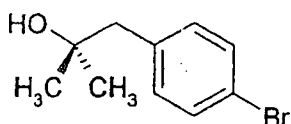


[0256] 2-Chloracetonitril (8,8 ml, 140 mmol) wurde zu einer Lösung aus dem Alkohol aus Präparat 44 (16,0 g, 70 mol) in Essigsäure (33 ml) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und mit konzentrierter Schwefelsäure (33 ml) behandelt, wobei die Innentemperatur < 10 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann allmählich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 4 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit festem Natriumcarbonat basisch gemacht. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (2 × 500 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff (19,0 g, 89 %) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,41 (2H, d), 7,00 (2H, d), 6,18 (1H, s), 3,95 (2H, s), 3,02 (2H, s), 1,35 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304/306.

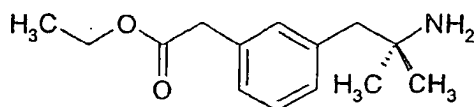
Präparat 44: 1-(4-Brom-phenyl)-2-methyl-propan-2-ol



[0257] Eine Lösung aus 4-Bromphenylacetone (6,85 g, 32 mmol) in Diethylether (100 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und mit Methylmagnesiumbromid (23,5 ml einer 3M-Lösung in Diethylether, 70 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch konnte sich allmählich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid (200 ml) gequencht. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigtem Natriumchlorid (100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert. Die Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Pentan:Dichlormethan (verändert von 60:40 zu 0:100, bezogen auf das Volumen) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (6,23 g, 84 %).

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ = 7,42 (2H, d), 7,10 (2H, d), 2,70 (2H, s), 1,22 (6H, s) ppm.

Präparat 45: [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-phenyl]-essigsäureethylester

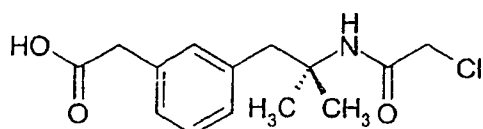


[0258] Eine Lösung aus dem Amid aus Präparat 46 (5,1 g, 18 mmol), Thioharnstoff (1,6 g, 21 mmol) und Essigsäure (18 ml) in Ethanol (80 ml) wurde unter Rückfluß unter einer Stickstoffatmosphäre für 16 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum reduziert, der Rest in Ethanol (150 ml) gelöst, mit Hydrogenchloridgas gesättigt und die resultierende Lösung unter Rückfluß für 16 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum reduziert und der Rest zwischen Ethylacetat (200 ml) und 5 %igem wässrigem Natriumcarbonat (200 ml) geteilt. Die organischen Extrakte wurden mit gesättigtem Natriumchlorid (100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert. Der Rest wurde durch ein starkes Kationenaustauscherharz unter Flution mit Methanol und dann 2N Ammoniak in Methanol gereinigt, wodurch das Produkt eluiert wurde. Das Elutionsmittel wurde im Vakuum konzentriert, wodurch die Titelverbindung als ein gelbes Öl (2,68 g, 63 %) erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ = 7,29-7,04 (4H, m), 4,08 (2H, q), 3,64 (2H, s), 2,57 (2H, s), 1,18 (3H, t), 0,99 (6H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 258.

Präparat 46: (3-[2-(2-Chlor-acetyl-amino)-2-methyl-propyl]-phenyl)-essigsäure

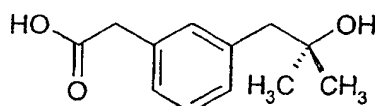


[0259] Hergestellt unter Verwendung des Verfahrens für Präparat 43 unter Verwendung des Alkohols aus Präparat 47 als Ausgangsmaterial, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

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

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 282/284.

Präparat 47: [3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-phenyl]-essigsäure



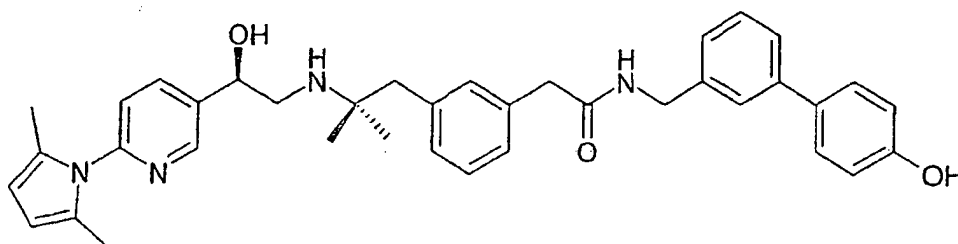
[0260] Hergestellt gemäß dem Verfahren für Präparat 44 unter Verwendung von (3-Ethoxycarbonyl-methyl-phenyl)-essigsäure als Ausgangsmaterial, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

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

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

Präparat 48:

2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethyl-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamid



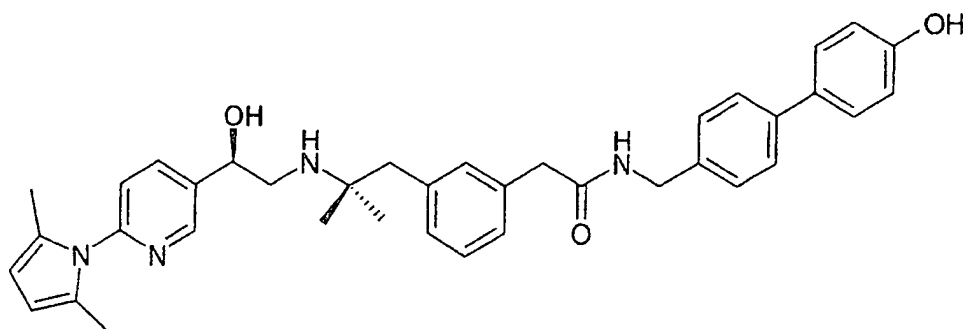
[0261] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des Amins aus Präparat 73, wodurch die Titelverbindung als ein bernsteinfarbenes Öl erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,54 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,35-7,38 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,24-7,25 (2H, m), 7,17-7,22 (3H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 6,78-6,80 (2H, m), 5,81 (2H, s), 4,78 (1H, dd), 4,40 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 2,60 (2H, dd), 2,03 (6H, s), 1,03 (3H, s), 1,00 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 625.

Präparat 49:

2-[3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)acetamid



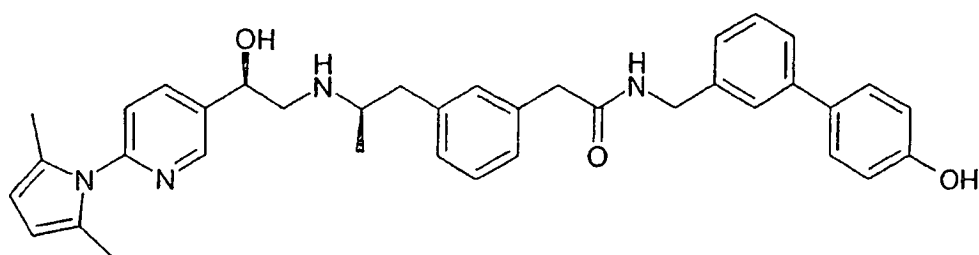
[0262] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 34 und des Amins aus Präparat 82, wodurch die Titelverbindung als ein bernsteinfarbenes Öl erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,56 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,39-7,47 (4H, m), 7,23-7,31 (4H, m), 7,18-7,19 (2H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 6,81-6,84 (2H, m), 5,82 (2H, s), 4,80 (1H, dd), 4,88 (2H, s), 3,65 (2H, s), 2,83-2,95 (2H, m), 2,66 (2H, dd), 2,03 (6H, s), 1,06 (3H, s), 1,03 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 603, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 625.

Präparat 50:

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)propyl)-phenyl]-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamid



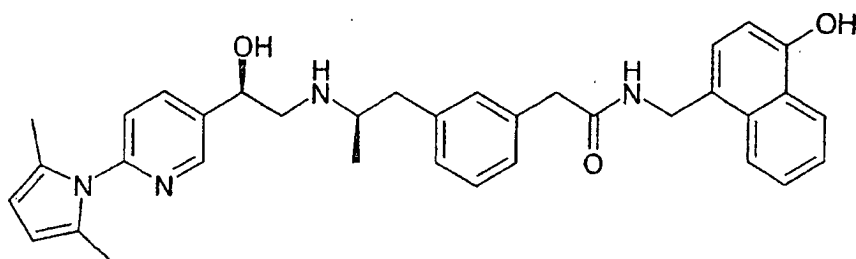
[0263] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 21 und des Amins aus Präparat 73, wodurch die Titelverbindung als ein bernsteinfarbenes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,49 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,38-7,40 (1H, m), 7,31-7,35 (3H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,06-7,13 (2H, m), 6,80-6,82 (2H, m), 5,81 (2H, s), 4,78 (1H, dd), 4,40 (2H, s), 3,55 (2H, s), 2,92 (1H, dd), 2,81-2,83 (2H, m), 2,70 (1H, dd), 2,52-2,57 (1H, m), 2,02 (6H, s), 1,02 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 611.

Präparat 51:

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-naphthalin-1-ylmethyl)acetamid

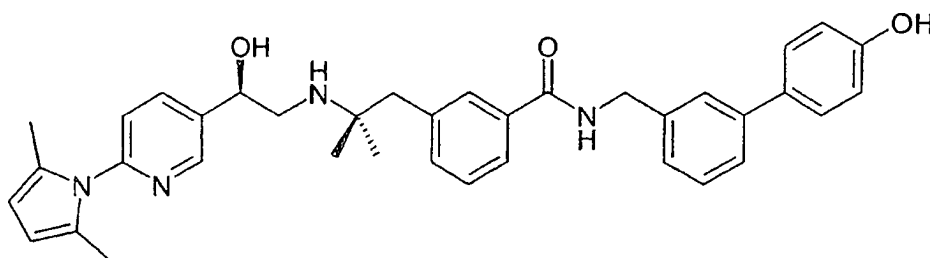


[0264] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 21 und des Amins aus Präparat 79, wodurch die Titelverbindung als ein hellbrauner Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,47 (1H, d), 8,20-8,23 (1H, m), 7,91 (1H, dd), 7,84-7,86 (1H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 6,71 (1H, d), 5,81 (2H, s), 4,79 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 2,68-2,91 (6H, m), 2,02 (6H, s), 1,01 (3H, d) ppm.
LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 563, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 585.

Präparat 52:

3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)-2-methylpropyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)benzamid

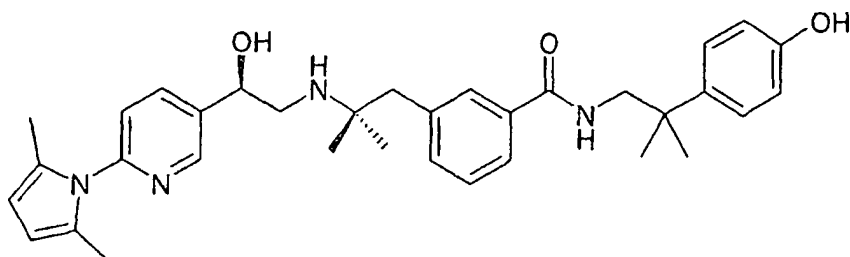


[0265] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 60 und des Amins aus Präparat 73, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,59 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 7,77-7,80 (2H, m), 7,53-7,56 (1H, m), 7,40-7,45 (5H, m), 7,33 (1H, t), 7,24-7,28 (2H, m), 6,80-6,84 (2H, m), 5,82 (2H, s), 4,95 (1H, t), 4,58 (2H, dd), 3,12 (2H, d), 2,89 (2H, dd), 2,02 (6H, s), 1,2 (3H, s), 1,19 (3H, s) ppm.
LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 589, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 611.

Präparat 53:

3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methylpropyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamid



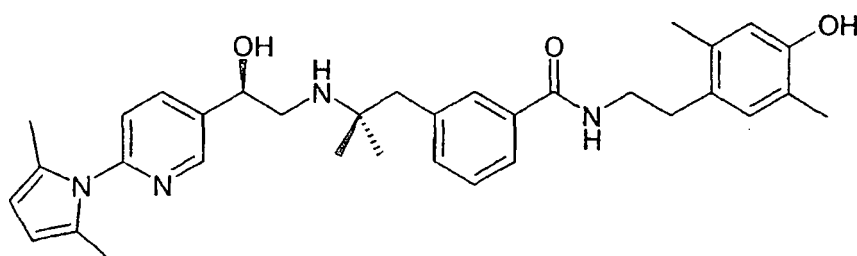
[0266] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 60 und des Amins aus Präparat 76, wodurch die Titelverbindung als ein hellbrauner Schaum erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,65 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,57-7,61 (2H, m), 7,38-7,44 (3H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 6,72-6,76 (2H, m), 5,83 (2H, s), 5,03 (1H, dd), 3,52 (2H, s), 3,22-3,28 (2H, m), 3,02 (2H, s), 2,05 (6H, s), 1,84 (6H, s), 1,28 (3H, s), 1,31 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 555, $[M+Na]^+$ 577.

Präparat 54:

3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethyl-pyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)-2-methylpropyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamid



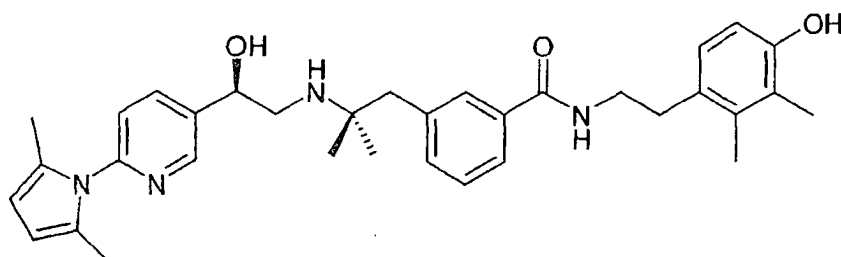
[0267] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 60 und des Amins aus Präparat 86, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,59 (1H, d), 8,62 (1H, dd), 7,65-7,68 (2H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,32 (1H, d), 6,84 (1H, s), 6,54 (1H, s), 5,81 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,45 (2H, dt), 2,96 (1H, dd), 2,88-2,91 (2H, m), 2,73-2,81 (3H, m), 2,23 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,06 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 555, $[M+Na]^+$ 577.

Präparat 55:

3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)-2-methylpropyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamid

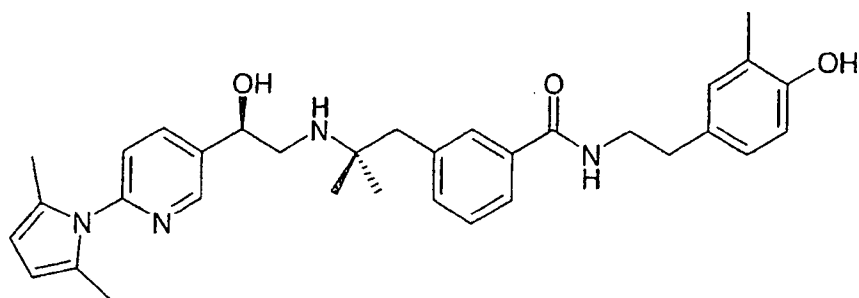


[0268] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 60 und des Amins aus Präparat 87, wodurch die Titelverbindung als ein strohfarbener Schaum erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,04 (6H, s), 2,11 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,73 (1H, d), 2,83-2,92 (4H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 4,84 (1H, m, teilweise verdeckt durch Lösungsmittel-peak), 2,82 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,38-7,41 (2H, m), 7,65-7,68 (2H, m), 8,03 (1H, dd), 8,59 (1H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 555.

Präparat 56: 3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpynol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxy-ethylamino)- 2-methylpropyl)-N-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamid



[0269] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Prä-

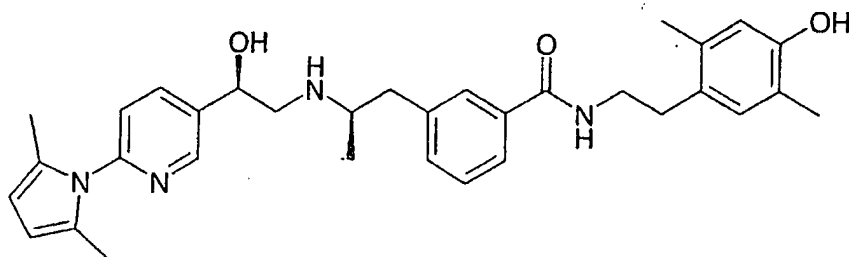
parat 60 und des Amins aus Präparat 86, wodurch die Titelverbindung als ein beigefarbener Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,12 (9H, s), 2,62 (1H, d), 2,7-2,87 (4H, m), 2,95 (1H, d), 3,52-3,58 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 4,64 (1H, d), 5,89 (2H, s), 6,48 (1H, bs), 6,63 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,48 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,81 (1H, d), 8,53 (1H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 539.

Präparat 57:

3-C(2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamid



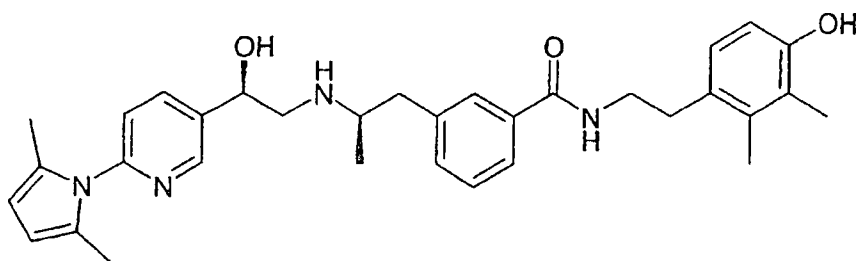
[0270] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 68 und des Amins aus Präparat 86, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,53 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,87-7,88 (2H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,29 (1H, d), 6,85 (1H, s), 6,54 (1H, s), 5,81 (2H, s), 4,84-4,85 (1H, m), 3,45 (2H, t), 3,02 (1H, dd), 2,86-2,92 (3H, m), 2,77-2,81 (2H, m), 2,626-2,67 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,03 (6H, s), 1,08 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.

Präparat 58:

3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)propyl)-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamid



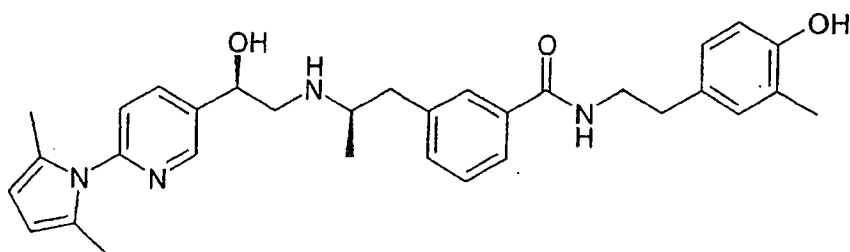
[0271] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 68 und des Amins aus Präparat 87, wodurch die Titelverbindung als ein strohfarbener Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,09 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,03 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,62 (1H, dd), 2,83-2,94 (5H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 4,85 (1H, m, teilweise verdeckt durch Lösungsmittelpeak), 5,81 (2H, s), 6,53 (1H, d), 6,80 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,86-7,89 (2H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 7,96 (1H, dd), 8,52 (1H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 541, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.

Präparat 59:

3-((2R)-2-(2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)-pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)propyl)-N-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamid

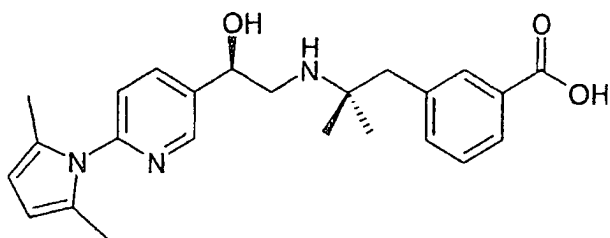


[0272] Hergestellt gemäß dem für Präparat 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der Säure aus Präparat 68 und des Amins aus Präparat 88, wodurch die Titelverbindung als ein hellbeigefarbener Schaum erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,12 (3H, d), 2,09 (6H, s), 2,20 (3H, s), 2,67-2,73 (3H, m), 2,79 (2H, t), 2,94-3,02 (2H, m), 3,59-3,70 (2H, m), 4,59 (1H, dd), 5,88 (1H, s), 6,21 (1H, t), 6,67 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,28-7,36 (2H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,80 (1H, dd), 7,48 (1H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 525.

Präparat 60: 3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)-2-methylpropyl)benzoesäure

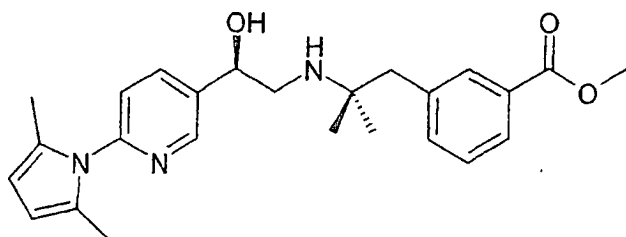


[0273] Hergestellt gemäß dem für Präparat 21 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Präparat 61, wodurch die Titelverbindung als ein cremefarbenes Pulver erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,67 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,87-7,92 (2H, m), 7,40-7,47 (3H, m), 5,83 (2H, s), 5,08 (1H, dd), 3,43 (1H, dd), 3,32 (1H, dd), 3,10 (2H, d), 2,06 (6H, s), 1,35 (6H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 406.

Präparat 61: 3-(2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)-2-methylpropyl)-benzoesäuremethylester

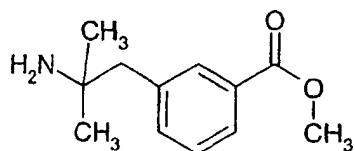


[0274] Hergestellt gemäß dem für Präparat 22 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amins aus Präparat 62 und des Epoxids aus Präparat 27, wodurch die Titelverbindung als ein braunes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,57 (1H, d), 7,86-7,93 (3H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,20 (1H, d), 5,89 (2H, s), 4,65 (1H, d), 3,91 (3H, s), 3,05 (1H, d), 2,76 (2H, d), 2,67 (1H, dd), 2,11 (6H, s), 1,11 (6H, s) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.

Präparat 62: 3-(2-Amino-2-methylpropyl)benzoesäuremethylester

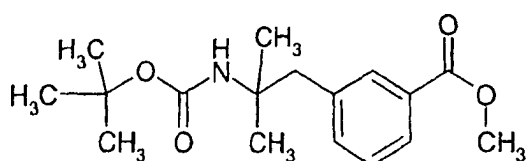


[0275] Eine Lösung aus Präparat 63 (1,6 g, 5,2 mmol) in Dichlormethan (160 ml) wurde bei 0 °C mit Trifluoressigsäure (13,6 ml) behandelt und über 2 Stunden stehengelassen, um sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt durch Kationenaustauscherchromatographie (Methanol, gefolgt von 2M Ammoniak in Methanol) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein bernsteinfarbenes Öl (1,06 g) erhalten wurde.

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

LRMS (Elektrospray) m/z 208 [M+H]⁺

Präparat 63: 3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)benzoesäuremethylester

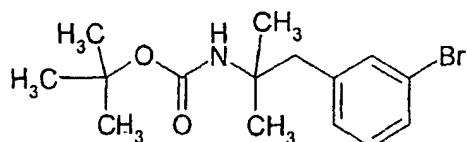


[0276] Eine Lösung aus Präparat 64 (7,0 g, 21 mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) (1,74 g, 2,1 mmol) und Triethylamin (5,94 ml, 43 mmol) in Methanol (250 ml) wurde auf 100 °C unter 100 psi Kohlenmonoxid für 12 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Arbocel filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert und durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Dichlormethan:Pentan (50:50, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein gelber Feststoff (3,76 g) erhalten wurde.

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

LRMS (Elektrospray) m/z 208 [M+H-BOC]⁺

Präparat 64: [2-(3-Bromphenyl)-1,1-dimethylethyl]carbamidsäure-tert-butylester

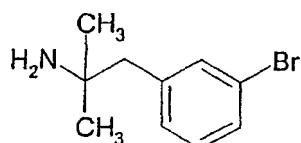


[0277] Präparat 65 (5,0 g, 22 mmol) wurde mit Di-tert-butyldicarbonat (5,26 g, 24 mmol) in Dichlormethan (50 ml) behandelt und für 20 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Verbindungen getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohmaterial wurde unter Verwendung einer Kationenaustauschersäule (Methanol, gefolgt von 2M Ammoniak in Methanol) gereinigt, gefolgt von der Reinigung durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Dichlormethan, wodurch die Titelverbindung als ein braunes Öl (7,23 g) erhalten wurde.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 7,35 (1H, d), 7,30 (1H, s), 7,15-7,11 (1H, t), 7,05 (1H, d), 4,24 (1H, bs), 2,97 (2H, s), 1,50 (9H, s), 1,27 (6H, s).

LRMS (Elektrospray) m/z 350 [M+NH₄]⁺

Präparat 65: 2-(3-Bromphenyl)-1,1-dimethylethylamin

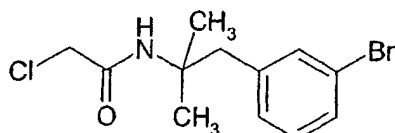


[0278] Eine Lösung aus Präparat 66 (32,0 g, 105 mmol), Thioharnstoff (9,60 g, 126 mmol) und Essigsäure

(50 ml) in Ethanol (250 ml) wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert, das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert und unter Verwendung wässriger Natriumhydroxidlösung (1M, 450 ml) basisch gemacht. Das Produkt wurde mit Dichlormethan (2 × 500 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Salzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung als ein schwarzes Öl (23 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,36-7,32 (2H, m), 7,16-7,08 (2H, m), 2,62 (2H, s), 1,84 (2H, bs), 1,12 (6H, s).
LRMS (Elektrospray) m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Präparat 66: N-[2-(3-Bromphenyl)-1,1-dimethylethyl]-2-chloracetamid



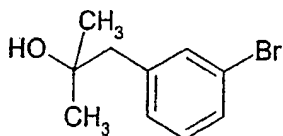
[0279] Chloracetonitril (6,63 ml, 105 mmol) wurde zu einer gerührten Lösung aus Präparat 67 (12,0 g, 52,0 mmol) in Essigsäure (25 ml) bei Raumtemperatur zugegeben. Die resultierende Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt, und konzentrierte Schwefelsäure (25 ml) wurde zugegeben, wobei die Temperatur < 10 °C gehalten wurde. Die resultierende Lösung wurde unter Rühren für 1 Stunde stehen gelassen und dann in Eis gegossen und durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat basisch gemacht. Das Produkt wurde mit Ethylacetat (2 × 500 ml) extrahiert, die organischen Verbindungen vereinigt und mit Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung als ein orangefarbener Feststoff (16,08 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,39-7,32 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,1-7,13 (1H, t), 7,08-7,03 (1H, d), 6,17 (1H, bs), 3,94 (2H, s), 3,02 (2H, s), 1,37 (6H, s),

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

LRMS (Elektrospray) m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$

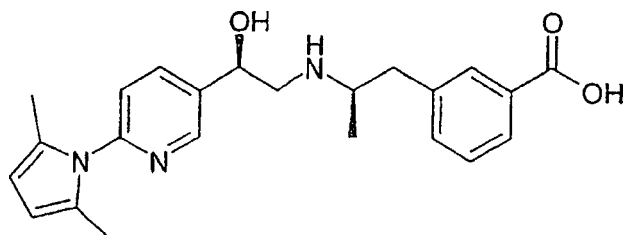
Präparat 67: 1-(3-Bromphenyl)-2-methylpropan-2-ol



[0280] Methylmagnesiumbromid (3M-Lösung in Diethylether, 51,6 ml, 155 mmol) wurde langsam zu einer Lösung aus 1-(3-Bromphenyl)propan-2-on (15,0 g, 70 mmol) in trockenem Diethylether (200 ml) bei 0 °C zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde für 3 Stunden stehengelassen, dann auf 0 °C abgekühlt und langsam mit gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung gequencht. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat). Das gelbe Öl wurde dann durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Dichlormethan:Pentan:Methanol (90:5:5, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch ein hellgelbes Öl (13,26 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,40 (2H, m), 7,15 (2H, m), 2,74 (2H, s), 1,42 (1H, bs), 1,22 (6H, s).

Präparat 68: 3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)propyl)benzoesäure



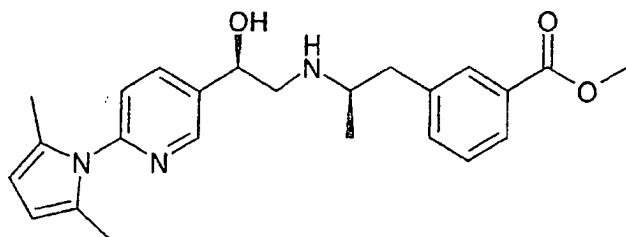
[0281] Hergestellt gemäß dem für Präparat 21 beschriebenen Verfahren unter Verwendung von Präparat 69, wodurch die Titelverbindung als ein orangefarbener Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ = 8,84 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,87-7,89 (2H, m), 7,37-7,40 (3H, m), 5,82 (2H, s),

5,11 (1H, dd), 3,57-3,63 (1H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 2,81 (1H, dd), 2,05 (6H, s), 1,26 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 394, $[M-H]^-$ 392.

Präparat 69: 3-((2R)-2-((2R)-2-[6-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)pyridin-3-yl]-2-hydroxyethylamino)propyl)benzoesäuremethylester

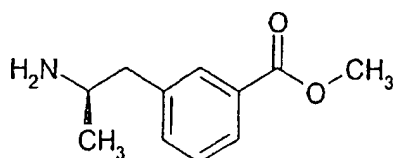


[0282] Hergestellt gemäß dem für Präparat 22 beschriebenen Verfahren unter Verwendung des Amins aus Präparat 70 und des Epoxids aus Präparat 27, wodurch die Titelverbindung als ein braunes Öl erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ = 8,53 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,84-7,87 (2H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,28 (1H, d), 5,81 (2H, s), 4,83-4,85 (1H, m), 3,88 (3H, s), 2,99 (1H, q), 2,86-2,91 (3H, m), 2,63 (1H, dd), 2,03 (6H, s), 1,07 (3H, d) ppm.

LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 408.

Präparat 70: Methyl-{3-[(2R)-2-aminopropyl]phenyl}acetat

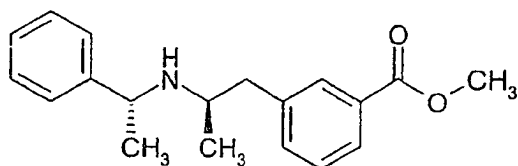


[0283] Eine Lösung aus Präparat 71 (13,65 g, 40,9 mmol) und Ammoniumformiat (12,9 g, 204 mmol) in Ethanol (200 ml) wurde unter Rückfluß in Gegenwart von 20 % Palladiumhydroxid auf Aktivkohle ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 1,36 g) erhitzt. Nach 3 Stunden wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Arbocel filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde zwischen Dichlormethan (200 ml) und 880 Ammoniak (100 ml) geteilt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit weiterem Dichlormethan (3×100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert, wodurch die Titelverbindung (8,48 g) als ein hellgelbes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,90-7,87 (2H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,26-3,17 (1H, m), 2,78-2,73 (1H, dd), 2,64-2,59 (1H, dd), 1,14-1,12 (3H, d) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 194.

Präparat 71: Methyl-{3-((2R)-2-[(1R)-1-phenyl-ethyl]-amino)-propyl}-phenyl]-acetathydrochlorid

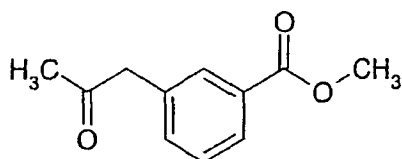


[0284] Eine Lösung aus Präparat 72 (45,3 g, 236 mmol), (R)- α -Methylbenzylamin (27,6 ml, 214 mmol), Natriumtriacetoxyborhydrid (68,1 g, 321 mmol) und Essigsäure (14,7 ml, 257 mmol) in Dichlormethan (1500 ml) wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (600 ml) gequench und gerührt, bis die Blasenbildung nachließ. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit weiterem Dichlormethan (2×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat), durch Celite filtriert und im Vakuum reduziert. Das Öl wurde in Methanol (200 ml) gelöst, mit 1M Chlorwasserstoff in Methanol (300 ml) behandelt und im Vakuum reduziert, wodurch ein 4:1-Gemisch aus Diastereomeren (R, R hauptsächlich) als ein gebrochen weißes Hydrochloridsalz erhalten wurde. Zwei aufeinanderfolgende Kristallisationen (Diisopropylether/Methanol) ergaben die Titelverbindung (27,3 g) als einen farblosen kristallinen Feststoff.

nen Feststoff.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7,92-7,90 (1H, d), 7,75 (1H, s), 7,55-7,49 (5H, m), 7,45-7,42 (1H, dd), 7,35-7,33 (1H, d), 4,68-4,63 (1H, q), 3,90 (3H, s), 3,43-3,38 (1H, dd), 3,25-3,19 (1H, m), 2,71-2,65 (1H, dd), 1,71-1,69 (3H, d), 1,17-1,16, (3H, d) ppm.

Präparat 72: Methyl-[3-(2-oxopropyl)phenyl]acetat

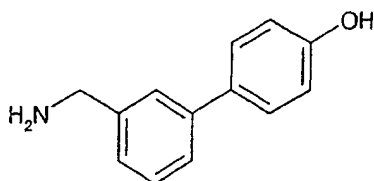


[0285] Tributylzinnmethoxid (80,3 ml, 279 mmol), Methyl-3-brombenzoat (53,5 g, 249 mmol), Isopropenylacetat (39,4 ml, 358 mmol), Palladium(II)acetat (2,6 g, 11,6 mmol) und Tri-*o*-tolylphosphin (7,1 g, 23,2 mmol) wurden zusammen in Toluol (350 ml) bei 100 °C unter Stickstoff für 18 Stunden gerührt. Nach der Abkühlung wurde die Reaktion mit 4M wässriger Kaliumfluoridlösung (560 ml) behandelt und für 2 Stunden gerührt. Das resultierende Gemisch wurde mit weiterem Toluol (200 ml) verdünnt und durch Celite unter Waschen des Filterpads mit Ethylacetat filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und im Vakuum reduziert. Der Rest wurde durch Flashsäulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Ethylacetat:Pentan (verändert von 10:90 zu 20:80, bezogen auf das Volumen) gereinigt, wodurch die Titelverbindung (45,3 g) als ein orangefarbenes Öl erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,95-7,93 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,43-7,37 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,75 (2H, s), 2,18 (3H, s) ppm.

LRMS (Elektrospray): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 215, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 191.

Präparat 73: 3'-(Aminomethyl)biphenyl-4-ol

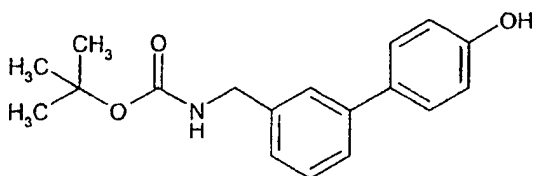


[0286] Das Phenol aus Präparat 74 (0,73 g, 2,43 mmol) wurde mit 4M HCl in Dioxan (6 ml, 24,3 mmol) behandelt und die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,17 (s, 2H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 198 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Präparat 74: tert-Butyl-[(4'-hydroxybiphenyl-3-yl)methyl]carbamat

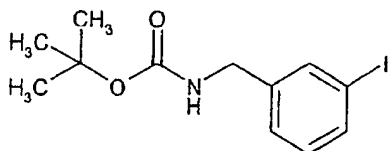


[0287] Eine Lösung aus dem Iodid aus Präparat 75 (0,75 g, 2,25 mmol), 4-Hydroxyphenylboronsäure (0,62 g, 4,50 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocenylpalladium(II)chlorid (0,11 g, 0,14 mmol) in N,N-Dimethylformamid (14 ml) wurde mit 2M wäss. Natriumcarbonat (4 ml) behandelt und das resultierende Gemisch bei 80 °C unter einer Stickstoffatmosphäre für 16 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rest durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Ethylacetat:Pentan (1:3) gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein hellrosafarbener kristalliner Feststoff (0,73 g) erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ : 7,43-7,45 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,87-4,94 (bs, 1H), 4,33-4,41 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 298 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 322 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Präparat 75: tert-Butyl-(3-iodbenzyl)carbamate

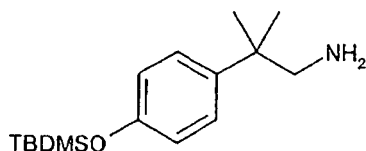


[0288] Eine Suspension aus 3-Iodobenzylaminhydrochlorid (4,95 g, 18,4 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde mit Triethylamin (3,1 ml, 22 mmol) und Di-t-butylidicarbonat (4,40 g, 20 mmol) behandelt und die resultierende Lösung unter Röhren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre für 1,5 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2M Salzsäure (30 ml), Wasser (30 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch die Titelverbindung als ein farbloser Feststoff (6,43 g) erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,79-4,89 (bs, 1H), 4,21-4,30 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 332 $[\text{M-H}]^-$, 356 $[\text{M+Na}]^+$

Präparat 76: [2-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methylpropyl]amin

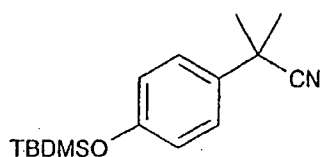


[0289] Eine Lösung aus dem Nitril aus Präparat 77 (0,75 g, 2,7 mmol) in Diethylether (5 ml) wurde tropfenweise zu einer kalten Lösung (0 °C) aus Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (2,98 ml einer 1M Lösung) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde bei 0 °C für 3 Stunden gerührt und dann durch Zugabe von Wasser (0,1 ml), 2N wässrigem Natriumchlorid (0,1 ml) und weiterem Wasser (0,3 ml) gequencht. Die resultierende Suspension wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Dichlormethan:Methanol:0,880 Ammoniak (verändert von 97:3:0,5 zu 93:7:0,5) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (0,52 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,16 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,00 (bs, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,18 (s, 6H) ppm.

MS (APCI) m/z 280 $[\text{M+H}]^+$

Präparat 77: 2-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-methylpropanitril

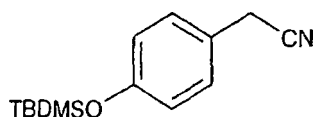


[0290] Eine Lösung aus dem Nitril aus Präparat 78 (5,62 g, 22,7 mmol), Methyljodid (3,11 ml, 50 mmol) und [18]Krone-6 (1,5 g, 5,6 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (300 ml) wurde auf -78 °C unter einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt. Kalium-tert-butoxid (50 ml einer 1M Lösung in Tetrahydrofuran, 50 mmol) wurde tropfenweise über 20 Minuten zugegeben, und das Reaktionsgemisch konnte sich allmählich auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion wieder auf -78 °C abgekühlt und durch Zugabe von ges. wäss. Ammoniumchlorid (200 ml) gequencht und konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die resultierende Lösung wurde mit Ethylacetat (300 ml \times 2) extrahiert, die vereinigten organischen Verbindungen wurden getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Ethylacetat:Pentan (verändert von 0:100 zu 10:90) ergab die Titelverbindung als ein farbloses Öl (4,75 g).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,30 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 1,68 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 6H) ppm.

MS (APCI) m/z 293 $[\text{M+NH}_4]^+$

Präparat 78: (4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]phenyl)acetonitril

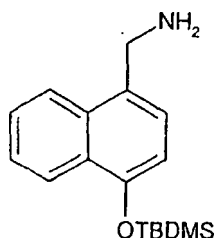


[0291] Eine Lösung aus (4-Hydroxyphenyl)acetonitril (6,01 g, 45,1 mmol) in N,N-Dimethylformamid (60 ml) wurde mit Imidazol (3,81 g, 58,6 mmol), tert-Butyldimethylsilylchlorid (7,49 g, 49,6 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (20 mg) behandelt und die resultierende Lösung unter Rühren bei Raumtemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre für 16 Stunden stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (200 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (200 ml × 2) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. wäss. Natriumchlorid (200 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Ethylacetat:Pentan (verändert von 0:100 zu 10:90) ergab die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl (9,44 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,17 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,66 (s, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,19 (s, 6H) ppm.

MS(APCI) m/z 265 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

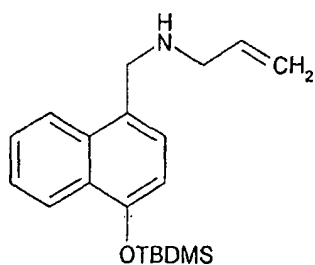
Präparat 79: [(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-naphthyl)methyl]amin



[0292] Präparat 80 (250 mg, 0,76 mol) und Dimethylbarbitursäure (581 mg, 3,72 mmol) wurden unter Rückfluß in Dichlormethan (30 ml) für 15 min erhitzt. Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (88 mg, 76 mmol) wurde zugegeben und das resultierende Gemisch unter Rückfluß für 20 h erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Material in Ethylacetat (30 ml) gelöst, mit Natriumhydroxid (1M, 3 × 30 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Verbindungen wurden durch eine starke Kationenaustauscherharzsäule geführt (Methanol zu 1 M Ammoniak in Methanol), wodurch ein braunes Öl (162 mg) erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 4H), 7,27 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,31 (bs, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

Präparat 80: N-[(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-naphthyl)methyl]prop-2-en-1-amin

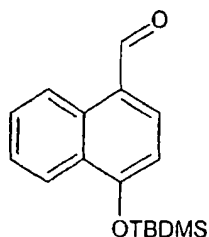


[0293] Präparat 81 (1,00 g, 3,5 mmol), Allylamin (219 mg, 3,85 mmol) und Essigsäure (2 Tropfen) wurden in Dichlormethan (10 ml) gelöst und für 15 min gerührt. Natriumtriacetoxymethylborhydrid (1,11 g, 5,25 mmol) wurde zugegeben und das resultierende Gemisch für 4 Tage gerührt. Natriumhydrogencarbonat (10 ml) wurde zugegeben und das Gemisch für weitere 90 min gerührt. Das Gemisch wurde abgetrennt und die wässrige Phase wieder mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Verbindungen mit Salzlösung (20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Material wurde durch Chromatographie (0-10 % Methanol in Dichlormethan + 1 % Ammoniak) gereinigt, das Material wurde weiter durch Chromatographie (0-25 % Ethylacetat in Pentan) gereinigt, wodurch ein dunkelgelbes Öl (250 mg) erhalten wurde.

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

MS (Elektrospray) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 655 $[2\text{M}+\text{H}]^+$

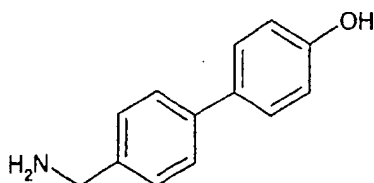
Präparat 81: 4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-naphthaldehyd



[0294] 4-Hydroxynaphthalin-1-carbaldehyd (2,00 g, 11,63 mmol), tert-Butyldimethylsilylchlorid (1,93 g, 12,80 mmol), Imidazol (983 mg, 15,12 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (4 mg) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurden bei RT für 20 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Gemisch in Ethylacetat (20 ml) suspendiert und mit Wasser (20 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Verbindungen mit Salzlösung (2 × 20 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde entfernt, wodurch das Produkt als ein braunes Öl zurückblieb, das sich beim Stehenlassen verfestigte.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ: 10,21 (s, 1H), 9,30 (dd, 1H), 8,27 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,36 (s, 6H).

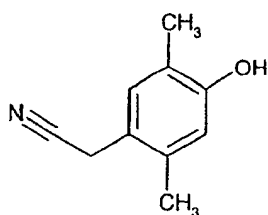
Präparat 82: 4'-(Aminomethyl)biphenyl-4-ol-hydrochlorid



[0295] Eine Lösung aus 4'-Hydroxybiphenyl-4-carbonitril (10,0 g, 51,22 mmol) in Tetrahydrofuran (500 ml) wurde mit einer Lösung aus Diboran (1M in Tetrahydrofuran, 102 ml, 102 mmol) behandelt und die resultierende Lösung unter Rückfluß unter Stickstoff für 6 h erhitzt. Nach der Abkühlung auf RT wurde das Gemisch mit Salzsäure (6N, 200 ml) behandelt und unter Rückfluß für 30 min erhitzt. Die Lösungsmittel wurden entfernt und in Methanol gelöst, dann auf eine starke Kationenaustauschersäule (Methanol dann 1 M Ammoniak in Methanol) gegeben, wodurch ein cremefarbener Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in 1M Salzsäure in Methanol aufgenommen, und nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde ein gelber Feststoff (3,8 g) erhalten.

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 7,62 (d, 2H), 7,44-7,46 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 4,15 (s, 2H) ppm.

Präparat 83: (4-Hydroxy-2,5-dimethylphenyl)acetonitril

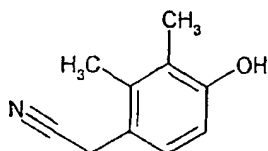


[0296] Eine Lösung aus (4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)acetonitril (0,5 g, 2,9 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde auf -80 °C abgekühlt und mit einer Lösung aus Bortribromid in Dichlormethan (14,3 ml einer 1M Lösung, 14,3 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -80 °C für weitere 30 Minuten gerührt und konnte sich dann allmählich auf Raumtemperatur über einen Zeitraum von 2 Stunden erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat (20 ml) gequench und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid (20 ml) gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wodurch ein hellbrauner Feststoff erhalten wurde. Die Reinigung durch Säulenchromatographie auf Kieselgel unter Flution mit Ethylacetat:Pentan (verändert von 1:4 zu 1:2) ergab die Titelverbindung als einen farblosen Feststoff (0,28 g).

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ: 2,13 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,98 (s, 1H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 160 [M-H]⁻

Präparat 84: (4-Hydroxy-2,3-dimethylphenyl)acetonitril

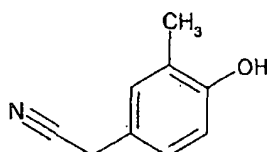


[0297] Hergestellt aus (4-Methoxy-2,3-dimethylphenyl)acetonitril unter Verwendung des Verfahrens von Präparat 83, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ : 2,20 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,91 (bs, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,03 (d, 1H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 160 $[\text{M-H}]^-$

Präparat 85: (4-Hydroxy-3-methylphenyl)acetonitril

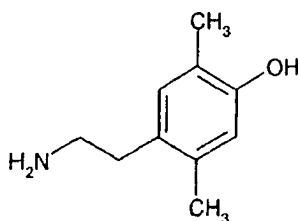


[0298] Hergestellt aus (4-Methoxy-3-methylphenyl)acetonitril unter Verwendung des Verfahrens von Präparat 83, wodurch die Titelverbindung als ein hellgelber Feststoff erhalten wurde.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,25 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,98 (bs, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,07 (s, 1H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 146 $[\text{M-H}]^-$

Präparat 86: 4-(2-Aminoethyl)-2,5-dimethylphenol

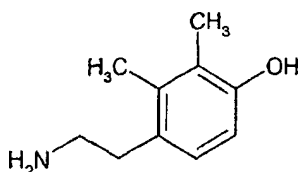


[0299] Eine Lösung aus dem Nitril aus Präparat 83 (0,28 g, 1,74 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde bei 60 psi über Raney-Nickel (0,1 g, 50 Gew.-%) für 16 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rest wurde durch ein starkes Kationenaustauscherharz unter Flution mit nicht-basischen Verunreinigungen mit Methanol und dann IM Ammoniak in Methanol gereinigt, wodurch die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 2,11 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 166 $[\text{M+H}]^+$

Präparat 87: 4-(2-Aminoethyl)-2,3-dimethylphenol

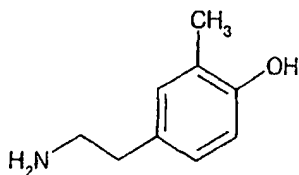


[0300] Hergestellt aus dem Nitril aus Präparat 84 unter Verwendung des Verfahrens von Präparat 86, wodurch die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 2,12 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,68-2,75 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 6,78 (d, 1H) ppm.

MS (Elektrospray) m/z 166 $[\text{M+H}]^+$

Präparat 88: 4-(2-Aminoethyl)-2-methylphenol



[0301] Hergestellt aus dem Nitril aus Präparat 85 unter Verwendung des Verfahrens von Präparat 86, wodurch die Titelverbindung als ein farbloses Öl erhalten wurde.

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 2,15 (s, 3H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H) ppm,

MS (Elektrospray) m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$

In-vitro-Aktivität der Verbindungen der Formel (1)

[0302] Die Fähigkeit der Verbindungen der Formel (1), als wirksame β 2-Agonisten zu fungieren, wodurch Glattmuskelrelaxation vermittelt wird, kann durch die Messung der Wirkung von beta-2-adrenerger Rezeptorstimulation auf durch ein elektrisches Feld stimulierte Kontraktion von Meerschweinchenluftröhrenstreifen bestimmt werden.

Meerschweinchenluftröhre

[0303] Männliche Dunkin-Hartley-Meerschweinchen (475-525 g) wurden durch CO_2 -Erstickung und Ausblutung über die Femoralarterie getötet, und die Luftröhre wurde isoliert. Vier Präparate wurden aus jedem Tier erhalten, beginnend mit der Dissektion direkt unter dem Kehlkopf und Entnehmen von 2,5 cm langer Luftröhre. Das Stück der Luftröhre wurde durch Schneiden des Knorpels gegenüber dem Luftröhrenmuskel geöffnet, dann wurden Querschnitte, 3-4 Knorpelringe breit, geschnitten. Die resultierenden Streifenpräparate wurden in 5-ml-Organbädern unter Verwendung von Baumwollfäden, die durch die oberen und unteren Knorpelringe geführt sind, suspendiert. Die Streifen wurden äquilibriert, nicht gestrafft, für 20 Minuten in einem modifizierten Krebs-Ringer-Puffer (Sigma K0507), enthaltend 3 μM Indomethacin (Sigma I7378), 10 μM Guanethidin (Sigma G8520) und 10 μM Atenolol (Sigma A7655), erhitzt auf 37 °C und mit 95 % O_2 /5 % CO_2 begast, bevor eine anfängliche Spannung von 1 g angelegt wurde. Die Präparate wurden weitere 30 bis 40 Minuten äquilibriert, während sie zweimal in Intervallen von 15 Minuten erneut gestrafft (auf 1 g) wurden. Änderungen in der Spannung wurden aufgezeichnet und über Standardisometriktransducer überwacht, die an ein Datenerfassungssystem gekoppelt sind (maßgeschneidert von Pfizer). Nach der Spannungsäquilibration wurden die Gewebe der Stimulierung durch ein elektrisches Feld (EFS) unter Verwendung der folgenden Parameter unterzogen: 10-s-Züge aller 2 Minuten, 0,1 ms Impulsbreite, 10 Hz und eine Schwellspannung (25 Volt) kontinuierlich über die gesamte Länge des Experiments. Die EFS postganglionärer cholinergischer Nerven in der Luftröhre führte zu monophasischen Kontraktionen des Glattmuskels, wobei die Zuckungshöhe aufgezeichnet wurde. Die Organbäder wurden mit dem oben beschriebenen Krebs-Ringer-Puffer mittels eines peristaltischen Pumpensystems (Pumpenfließgeschwindigkeit 7,5 ml/Minute) während des Experiments konstant perfundiert, mit der Ausnahme, daß, wenn ein beta-2-Agonist gemäß der vorliegenden Erfindung zugegeben wurde, die Pumpe dann für die Zeit der kumulativen Dosierung zu dem Bad gestoppt und, nachdem die maximale Reaktion für den Auswaschzeitraum erreicht war, erneut gestartet wurde.

Experimentelles Protokoll zur Analyse des Wirkungsgrades und der Wirksamkeit

[0304] Nach der Äquilibration für die EFS wurde die peristaltische Pumpe gestoppt und die Präparate mit einer Einzeldosis von 300 nM Isoprenalin (Sigma 15627) „vorbehandelt“, um eine maximale Reaktion hinsichtlich der Inhibierung der kontraktile EFS-Reaktion zu erreichen. Das Isoprenalin wurde dann über einen Zeitraum von 40 Minuten ausgewaschen. Nach der Vorbehandlungs- und Auswasch-Rückgewinnung wurde eine Standardkurve für Isoprenalin bei allen Geweben (Isoprenalin-Kurve 1) mittels kumulativer Boluszugabe zu dem Bad unter Verwendung halblogarithmischer Inkremente der Konzentration angewendet. Der verwendete Konzentrationsbereich betrug 10^{-9} bis 10^{-6} M. Am Ende der Isoprenalinkurve wurden die Präparate erneut für 40 Minuten vor Beginn einer zweiten Kurve gewaschen, entweder mit Isoprenalin (als interne Kontrolle) oder einem beta-2-Agonisten gemäß der vorliegenden Erfindung. Beta-2-Agonistenreaktionen werden als prozentuale Inhibierung der EFS-Reaktion ausgedrückt. Die Daten für den beta-2-Agonisten wurden normalisiert, indem die Inhibierung als ein Prozentsatz der maximalen Inhibierung, induziert durch Isoprenalin in Kurve 1, ausgedrückt wurde. Der EC_{50} -Wert für den beta-2-Agonisten gemäß der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf

die Konzentration der Verbindung, die erforderlich ist, um die halbe maximale Wirkung zu erzeugen. Die Daten für beta-2-Agonisten gemäß der vorliegenden Erfindung wurden dann als relative Wirksamkeit für Isoprenalin, definiert durch das Verhältnis $(EC_{50} \text{ beta-2-Agonist})/(EC_{50} \text{ Isoprenalin})$, ausgedrückt.

Bestätigung der beta-2-vermittelten funktionellen Aktivität

[0305] Die beta-2-Agonistenaktivität von Testverbindungen wurde unter Verwendung des obigen Protokolls bestätigt, jedoch wurden vor dem Entwerfen der Kurve für den beta-2-Agonisten gemäß der vorliegenden Erfindung die Präparate (für ein Minimum von 45 Minuten) mit 300 nM ICI 118551 (einem selektiven β_2 -Antagonisten) vorinkubiert, was im Falle einer beta-2-vermittelten Wirkung zu einer Rechtsverschiebung der Testverbindung-Dosis-Wirkungs-Kurve führte.

[0306] Es wurde daher herausgefunden, daß die Verbindungen der Formel (1) gemäß der vorliegenden Erfindung, die getestet wurden, eine relative Wirksamkeit für Isoprenalin zeigten, das zwischen 0,01 und 10,0 enthalten ist.

[0307] Gemäß einer anderen Alternative kann die Agonistenstärke für den β_2 -Rezeptor der Verbindungen der Formel (1) durch Messen der Konzentration einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung, die erforderlich ist, um die halbe maximale Wirkung (EC_{50}) für den β_2 -Rezeptor zu erhalten, bestimmt werden.

Verbindungsherstellung

[0308] Eine Stammlösung der Verbindung mit 10 mM/100 % DMSO (Dimethylsulfoxid) wurde auf die erforderliche Spitzendosis in 4 % DMSO verdünnt. Diese Spitzendosis wurde verwendet, um eine halblogarithmische 10-Punkt-Verdünnungskurve, jeweils in 4 % DMSO, zu entwerfen. Isoprenalin (Sigma, I-5627) wurde als Standard in jedem Experiment und für Kontrolllöcher auf jeder Platte verwendet. Die Daten wurden als % Isoprenalinreaktion ausgedrückt.

Zellkultur

[0309] CHO-Zellen (Ovarialzellen vom Chinesischen Hamster), die rekombinant den menschlichen β_2 -adrenergen Rezeptor exprimieren (von Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 und Bouvier et al., Mol Pharmacol 33: 133-139, 1988, CHO β_2), wuchsen in Dulbeccos MEM/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020), ergänzt mit 10 % fetalem Rinderserum (Sigma, F4135, Charge 90K8404 Exp 09/04), 2 mM Glutamin (Sigma, G7513), 500 μ g/ml Geneticin (Sigma, G7034) und 10 μ g/ml Puromycin (Sigma, P8833). Zellen wurden gesät, wodurch etwa 90 % Konfluenz zum Testen erhalten wurde.

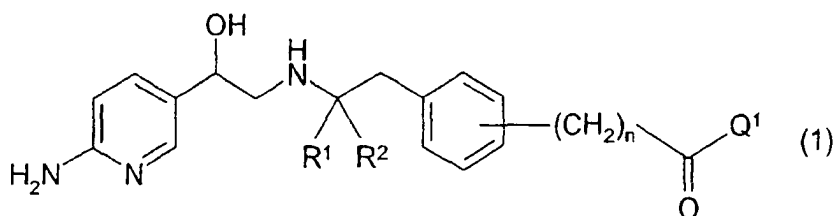
Assayverfahren

[0310] 25 μ l/Loch jeder Dosis der Verbindung wurden in eine cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B) mit 1 % DMSO als Grundkontrollen und 100 nM Isoprenalin als maximale Kontrollen überführt. Durch die Zugabe von 25 μ l/Loch PBS wurde 1:2 verdünnt. Die Zellen wurden trypsinisiert (0,25 % Sigma, T4049), mit PBS gewaschen (Gibco, 14040-174) und in Stimulationspuffer resuspendiert (NEN, SMP004B), wodurch 1×10^6 Zellen/ml CHO β_2 erhalten wurden. Verbindungen wurden mit 50 μ l/Loch Zellen für 1 Stunde inkubiert. Die Zellen wurden dann durch die Zugabe von 100 μ l/Loch Detektionspuffer (NEN, SMP004B), enthaltend 0,18 μ Ci/ml 125 I-cAMP (NEN, NEX-130), lysiert, und die Platten wurden bei Raumtemperatur für weitere 2 Stunden inkubiert. Die Menge an 125 I-cAMP, die an die Flashplate® gebunden war, wurde unter Verwendung eines Topcount NXT (Packard) mit normaler Zählzelle für 1 Minute quantifiziert. Dosis-Wirkungs-Daten wurden als % Isoprenalinaktivität ausgedrückt und unter Verwendung einer Vier-Parameter-S-Kurven-Anpassung angepaßt.

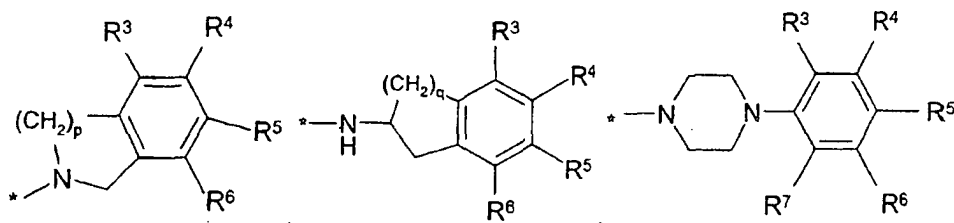
[0311] Die Verbindungen gemäß den Beispielen 1 bis 27 zeigen einen β_2 cAMP EC_{50} zwischen 0,01 nM und 4 nM.

Patentansprüche

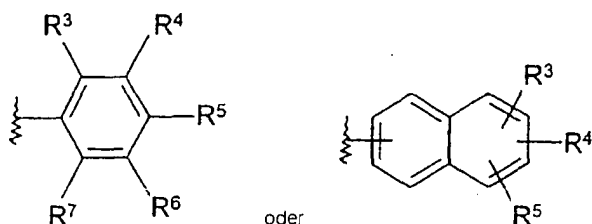
1. Verbindung der Formel:



worin die $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ -Gruppe in der meta- oder para-Stellung vorliegt, R^1 und R^2 unabhängig aus H und $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ausgewählt sind, n 0, 1 oder 2 ist und Q^1 eine Gruppe, ausgewählt aus:



und einer Gruppe $\text{*NR-Q}^2\text{-A}$, ist, worin p 1, 2 oder 3 ist, q 1 oder 2 ist oder Q^2 eine direkte Bindung oder ein $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ist, gegebenenfalls substituiert durch OH, RH, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert durch OH, und A $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, wobei das Cycloalkyl gegebenenfalls durch ein oder mehrere Kohlenstoffatome überbrückt ist, Tetrahydropyranyl, Piperidinyl, Tetrahydrothiopyranyl, Pyridyl oder eine Gruppe ist, ausgewählt aus:

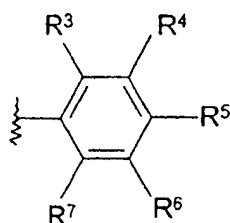


worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, OR^9 , SR^9 , Halogen, CF_3 , OCF_3 , $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^9$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, CONR^8R^9 , NR^8R^9 , NHCOR^8 , $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$ und Phenyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy oder Hydroxy($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkyl, ausgewählt sind;

worin m eine ganze Zahl ist, ausgewählt aus 0, 1 und 2, und R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und jeweils unabhängig aus H oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ausgewählt sind, und der $*$ den Anlagerungspunkt an die Carbonylgruppe darstellt;

oder, wenn geeignet, deren pharmazeutisch akzeptable Salze und/oder Isomere, Tautomere, Solvate oder isotope Varianten davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n 1 oder 2 ist und Q^1 $\text{*NH-Q}^2\text{-A}$ ist, worin Q^2 ein $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ist und A eine Gruppe



ist, worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 wie in Anspruch 1 definiert sind.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und aus H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, OR^9 , Cl, F, CF_3 , OCF_3 , COOR^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R^3 bis R^7 gleich H sind,

wobei R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und aus H oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ausgewählt sind.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und aus H, CH_3 ,

OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R³ bis R⁷ gleich H sind.

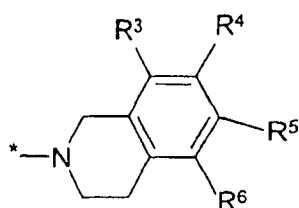
5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und aus H, CH₃, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCF₃, COOH, SO₂NH₂ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens drei von R³ bis R⁷ gleich H sind.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q¹ eine Gruppe * -NH-Q²-A ist, worin Q² ein C₁-C₄-Alkyl ist und A ein Pyridin-2-yl ist.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Q² aus -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CR₂)₃- und -CH(CH₃)- ausgewählt ist.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei Q²-CH₂- ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n 1 oder 2 ist und Q¹

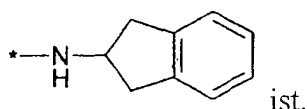


ist, worin R³, R⁴, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und aus H, C₁-C₄-Alkyl, OR⁹, SR⁹, Halogen, CF₃, OCF₃, COOR⁹, SO₂NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NHCOR⁸ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R³ bis R⁶ gleich H sind;

worin R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und aus H oder C₁-C₄-Alkyl ausgewählt sind.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei R³, R⁴, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und aus H und OR⁹ ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R³ bis R⁶ gleich H sind; wobei R⁹ aus H oder C₁-C₄-Alkyl ausgewählt ist.

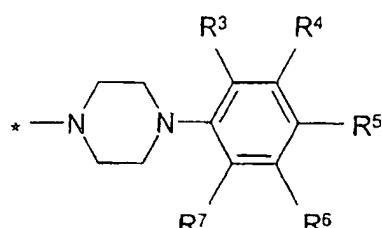
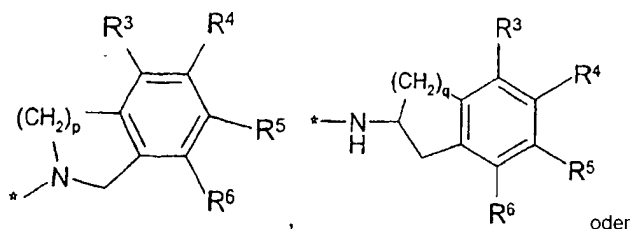
11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Q¹



12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei n 1 ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei R¹ H ist und R² CH₃ ist oder R¹ und R² CH₃ sind.

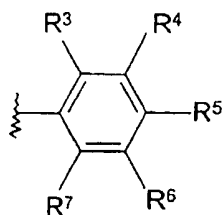
14. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n 0 oder 1 ist und Q¹ eine Gruppe der Formel:



ist, worin p 2 oder 3 ist, q 2 ist und R³, R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und aus H und OH aus-

gewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens eines von R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 OH ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, wobei n 0 oder 1 ist, R^1 H oder C_1 - C_4 -Alkyl ist, R^2 C_1 - C_4 -Alkyl ist, und Q^1 eine Gruppe $^*NR-Q^2-A$ ist, wobei A die Formel:



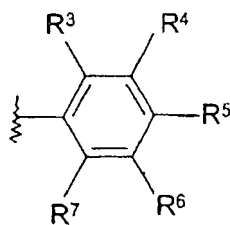
aufweist, worin R , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 wie in Anspruch 1 definiert sind.

16. Verbindung nach Anspruch 15, wobei R^1 H ist und R^2 CH_3 ist oder R^1 und R^2 beide CH_3 sind.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 und 16, wobei R aus H, CH_3 , CH_2CH_3 und Phenyl, substituiert durch OH, ausgewählt ist.

18. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, wobei Q^2 eine direkte Bindung ist oder aus $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$ und $-CH_2-CH(OH)-$ ausgewählt ist.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei A eine Gruppe der Formel:



ist, worin R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und aus H, C_1 - C_4 -Alkyl, OR^9 , Cl, F, CF_3 , $COOR^9$, $SO_2(C_1-C_4)Alkyl$ und Phenyl, substituiert durch OH oder Hydroxy(C_1-C_4)alkyl, ausgewählt ist, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R^3 bis R^7 gleich H sind, und R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und aus H oder C_1 - C_4 -Alkyl ausgewählt sind.

20. Verbindung nach Anspruch 19, wobei R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und aus H, CH_3 , $C(CH_3)_3$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , Cl, F, CF_3 , $COOCH_3$, $SO_2-CH_2CH_3$ und Phenyl, substituiert durch OH oder durch $-CH_2-OH$, ausgewählt sind, vorausgesetzt, daß mindestens zwei von R^3 bis R^7 gleich H sind.

21. Das (R,R)-Stereoisomer einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ -Gruppe in der meta-Stellung vorliegt.

23. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-benzyl-acetamid,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-methoxy-benzyl)-acetamid,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamid,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamid,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-indan-2-yl-acetamid,

2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dichlor-benzyl)-acetamid,

2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxy-ben-

zyl)-acetamid,
 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-methoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(4-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2,6-dimethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-indan-2-yl-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-benzyl-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-phenethyl-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3-phenyl-propyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,5-dichlor-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-phenyl)-N-(3,4-dichlor-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-5-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3-fluor-4-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(4-fluor-2-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-propyl}-phenyl)-N-(5-fluor-2-trifluormethyl-benzyl)-acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-N-(4'-hydroxybiphenyl-4-ylmethyl)acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-N-(4'-hydroxy-biphenyl-3-ylmethyl)acetamid,
 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-N-(4-hydroxynaphthalin-1-ylmethyl)acetamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)benzamid,
 3-{(2R)-2-[2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethylamino]-2-methyl-propyl}-N-[2-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-propyl]-benzamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamid,
 3-{2-[(2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)ethyl]benzamid,
 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamid
 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamid
 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-N-[2-(4-hydroxy-2-methylphenyl)ethyl]benzamid
 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino)-2-methyl-propyl]phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)acetamid
 2-[3-(2-[(2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino)-2-methyl-propyl]phenyl]-N-(3-hydroxy-phe-

nyl)acetamid

2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(2-chlor-4-hydroxy-phenyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(5-chlor-2-hydroxy-benzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methyl-acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-ethyl-N-(3-hydroxy-phenyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[[4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl]methyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2,4-dichlor-6-hydroxybenzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylacetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[3-hydroxy-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-methylacetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylacetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-{2-(2-hydroxyphenyl)ethyl}acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-benzyl-N-(4-hydroxy-phenyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(4-hydroxybenzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(2-hydroxybenzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-hydroxybenzyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid
 Methyl-4-((3-(2-((2R)-2-(6-aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]acetyl)amino)-3-hydroxybenzoat
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(5-tert-butyl-2-hydroxy-phenyl)acetamid
 2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methylpropyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-me-

thy]-phenyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(4-hydroxybenzyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(2-hydroxybenzyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxybenzyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(5-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methylphenyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-5-methylphenyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)-acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methylacetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-ethyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(2-chlor-4-hydroxybenzyl)-N-ethylacetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[(4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl)methyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(2,4-dichlor-6-hydroxybenzyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(2-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethylacetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]acetamid

2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)phenyl]-N-[3-hydroxy-5-(trifluoromet

hyl)benzyl]-N-methylacetamid

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxybenzyl)-N-ethylacetamid

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3-chlor-5-hydroxybenzyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)acetamid

2-[3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxy-ethyl)amino)propyl)phenyl]-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)acetamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(4-hydroxybenzyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]benzamid.

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxy-4-methylphenyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-{2-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)ethyl}benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(4-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methylbenzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)-N-methylbenzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]benzamid

2-[3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-8-ol

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid

3-(2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)-2-methyl-propyl)-N-[(3'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid

3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(5-chlor-2-hydroxybenzyl)benzamid

3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]-N-methylbenzamid

3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)-N-methylbenzamid

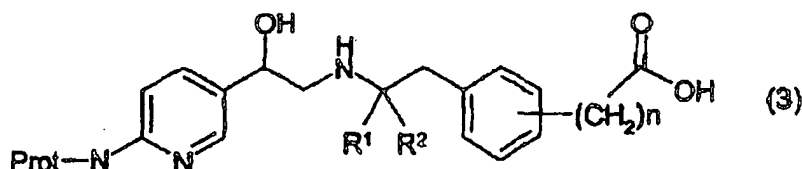
3-((2R)-2-((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid

3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethyl]benzamid
 2-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-8-ol
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-ethyl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-chlor-4-hydroxy-benzyl)-N-ethylbenzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)benzamid
 2-{4-[3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Amino-pyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)amino)propyl)benzoyl]-piperazin-1-yl}phenol
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxyphenyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[[4'-(hydroxymethyl)-1,1'-biphenyl-3-yl)methyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2,4-dichlor-6-hydroxybenzyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(3-fluor-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-3-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylbenzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(2'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-2-yl)methyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[3-hydroxy-5-(trifluor-methyl)benzyl]-N-methylbenzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)-N-ethylbenzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-chlor-5-hydroxy-benzyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[(4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-3-yl)methyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(2-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxy-4-methoxy-phenyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxyphenyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amin)propyl)-N-[5-(ethylsulfonyl)-2-hydroxyphenyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxy-2-methyl-phenyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(4-hydroxybenzyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(2-hydroxybenzyl)benzamid
 3-((2R)-2-(((2R)-2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl)-amino)propyl)-N-(3-hydroxybenzyl)benzamid und

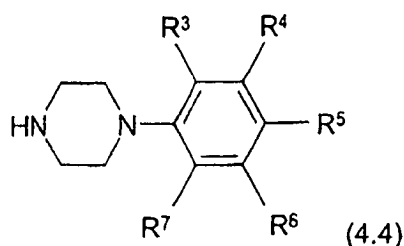
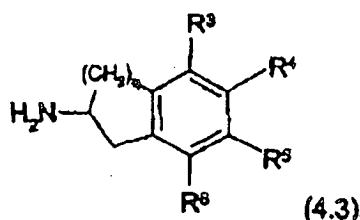
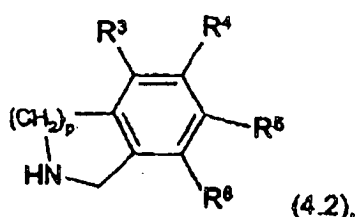
3-((2R)-2-[[2-(6-Aminopyridin-3-yl)-2-hydroxyethyl]-amino]propyl)-N-[2-(3-hydroxyphenyl)ethyl]benzamid.

24. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 1 bis 23 beschrieben, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes und/oder von Isomeren, Tautomeren, Solvaten oder isotopen Varianten davon, dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Schritte umfaßt,

(a) Verknüpfung einer Säure der Formel (3):

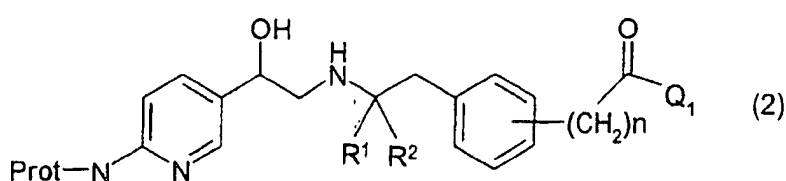


worin Prot eine Schutzgruppe ist und R^1 , R^2 und n wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der Formel NRH-Q²-A (4.1),



oder

worin p , q , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und R^7 wie in Anspruch 1 definiert sind, und
(b) Entfernen der Schutzgruppe „Prot“ aus der Verbindung der Formel (2)



um das 2-Amino-pyridin-Derivat der Formel (1) zu erhalten,

(c) Isolieren der Verbindung der Formel (1).

25. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 1 bis 23 beschrieben, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz und/oder Isomere, Tautomere, Solvate oder isotope Varianten davon, zusammen mit üblichen pharmazeutisch unschädlichen Trägerstoffen und/oder Additiven.

26. Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 1 bis 23 beschrieben, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz und/oder Isomere, Tautomere, Solvate oder isotope Varianten davon oder eine Zusammensetzung davon zur Verwendung als ein Medikament.

27. Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 1 bis 23 beschrieben, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz und/oder Isomere, Tautomere, Solvate oder isotope Varianten davon oder eine Zusammensetzung davon zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, Störungen und Zuständen, an denen der β_2 -Rezeptor beteiligt ist.

28. Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 1 bis 23 beschreiben, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz und/oder Isomere, Tautomere, Solvate oder isotope Varianten davon oder eine Zusammensetzung davon zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, Störungen und Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- Asthma irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere Asthma, das ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus atopischem Asthma, nicht-atopischem Asthma, konstitutionsallergischem Asthma, atopischer IgE-vermittelter Bronchialasthma, Bronchialasthma, essentiell Asthma, primärem Asthma, intrinsischem Asthma, verursacht durch pathophysiologische Störungen, extrinsischem Asthma, verursacht durch Umweltfaktoren, essentiell Asthma unbekannter oder symptomloser Ursache, nicht-atopischem Asthma, bronchitischem Asthma, emphysematösem Asthma, Belastungsasthma, Allergen-induziertem Asthma, Kaltluft-induziertem Asthma, berufsbedingtem Asthma, infektaallergischem Asthma, verursacht durch Bakterien-, Pilz-, Protozoen- oder Vireninfektion, nicht-konstitutionsallergischem Asthma, inzipientem Asthma, asthmatischem Säuglingssyndrom und Bronchiolitis,
- chronischer oder akuter Bronchokonstriktion, chronischer Bronchitis, Small-Airways-Obstruktion und Emphysem,
- obstruktiver oder entzündlicher Atemwegserkrankungen irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere einer obstruktiven oder entzündlichen Atemwegserkrankung, die ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus chronischer eosinophiler Pneumonie, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), COPD, die chronische Bronchitis, Lungenemphysem oder Kurzatmigkeit umfaßt, die mit COPD verbunden oder nicht verbunden ist, COPD, die gekennzeichnet ist durch irreversible, progressive Atemwegsobstruktion, posttraumatischer Lungeninsuffizienz (ARDS), Exazerbation der Atemwegshyperreaktivität infolge einer anderen Arzneimitteltherapie und Atemwegserkrankung, die mit pulmonalem Hochdruck verbunden ist,
- Bronchitis irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere Bronchitis, die ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus akuter Bronchitis, akuter Laryngotracheobronchitis, Arachinbronchitis, katarrhalischer Bronchitis, Kruppbronchitis, trockener Bronchitis, infektiöser asthmatischer Bronchitis, produktiver Bronchitis, Staphylokokken- oder Streptokokken-Bronchitis und Bläschenbronchitis,
- akuter Lungenverletzung,
- Bronchiektasie irgendeines Typs, irgendeiner Ätiologie oder Pathogenese, insbesondere Bronchiektasie, die ein Mitglied ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus zylindrischer Bronchiektasie, sackförmiger Bronchiektasie, fusiformer Bronchiektasie, kapillärer Bronchiektasie, zystischer Bronchiektasie, trockener Bronchiektasie und follikulärer Bronchiektasie.

29. Verwendung einer Verbindung der Formel (1), wie in einem der Ansprüche 1 bis 23 beschrieben, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, Solvates oder einer Zusammensetzung davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, Störungen und Zuständen, ausgewählt aus der Gruppe, wie in Anspruch 28 beschrieben.

30. Kombination einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 mit anderen Therapeutika, ausgewählt aus:

- (a) 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (5-LO-Inhibitoren) oder Antagonisten des 5-Lipoxygenaseaktivierenden Proteins (FLAP),
- (b) Leukotrien-Antagonisten (LTRAs), einschließlich Antagonisten von LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄,
- (c) Histaminrezeptorantagonisten, einschließlich H1- und H3-Antagonisten,
- (d) α_1 - und α_2 -Adrenoceptorantagonisten-Vasokonstriktor-Sympathikomimetika zur Entstauungsverwendung,
- (e) Muskarin-M3-Rezeptorantagonisten oder Anticholinergika,
- (f) PDE-Inhibitoren, z. B. PDE3-, PDE4- und PDE5-Inhibitoren,
- (g) Theophyllin,
- (h) Natriumcromoglycat,
- (i) COX-Inhibitoren, sowohl nicht-selektive als auch selektive COX-1- oder COX-2-Inhibitoren (NSAIDs),
- (j) orale und inhalierte Glucocorticosteroide
- (k) monoklonale Antikörper, aktiv gegen endogene entzündliche Objekte,
- (l) Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Mittel (Anti-TNF- α -Mittel),
- (m) Adhäsionsmolekülinhibitoren, einschließlich VLA-4-Antagonisten,
- (n) Kinin-B₁- und -B₂-Rezeptorantagonisten,
- (o) Immunsuppressiva,
- (p) Inhibitoren von Matrixmetalloproteasen (MMPs),
- (q) Tachykinin-NK₁-, -NK₂- und -NK₃-Rezeptorantagonisten,
- (r) Elastaseinhibitoren,
- (s) Adenosin-A2a-Rezeptorantagonisten,

- (t) Inhibitoren von Urokinase,
- (u) Verbindungen, die auf Dopaminrezeptoren einwirken, z. B. D2-Agonisten,
- (v) Modulatoren des NF κ B-Stoffwechselweges, z. B. IKK-Inhibitoren,
- (w) Mittel, die als Mukolytika oder Antitussivum klassifiziert werden können, und
- (x) Antibiotika.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen