

(19)



Octrooiencentrum
Nederland

(11) 1028597

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 1028597

(22) Ingediend: 22.03.2005

(51) Int.Cl.:

C07C237/20 (2006.01) C07C237/24 (2006.01)
 C07D209/04 (2006.01) C07D211/06 (2006.01)
 C07D215/16 (2006.01) A61K31/165 (2006.01)
 A61K31/357 (2006.01) A61K31/404 (2006.01)
 A61K31/445 (2006.01) A61K31/4353 (2006.01)
 A61P11/06 (2006.01)

(30) Voorrang:
 12.11.2004 GB 0425054
 23.03.2004 EP 04290767

(41) Ingeschreven:
 26.09.2005 I.E. 2005/12

(47) Dagtekening:
 06.03.2006

(45) Uitgegeven:
 01.05.2006 I.E. 2006/05

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

(72) Uitvinder(s):
 Alan Daniel Brown te Sandwich (GB).
 Mark Edward Bunnage te Sandwich (GB).
 Paul Alan Glossop te Sandwich (GB).
 Kim James te Sandwich (GB).
 Charlotte Alice Louise Lane te Sandwich
 (GB).
 Russell Andrew Lewthwaite te Sandwich
 (GB).
 David Anthony Price te Sandwich (GB).

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

(54) Formamidederivaten voor de behandeling van ziekten.

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

NL C 1028597

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Octrooiencentrum Nederland worden ingezien. Octrooiencentrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

5

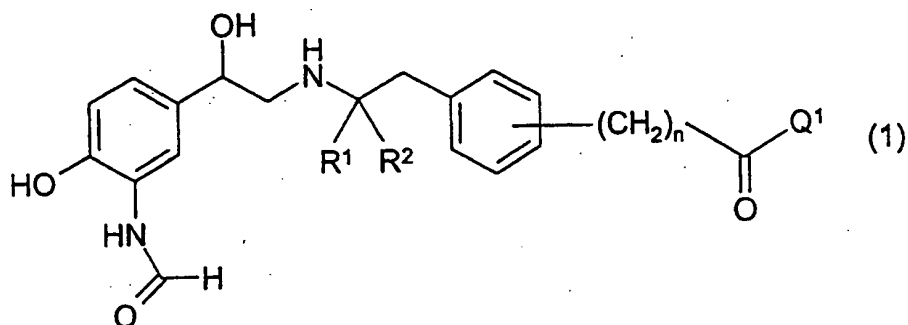
10

Formamidederivaten voor de behandeling van ziekten

15

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op β 2-agonisten met de algemene formule:

20



25

waarbij R^1 , R^2 , n en Q^1 de betekenissen hebben die hierna aangeduid worden, en op werkwijzen voor de bereiding van preparaten die dergelijke derivaten bevatten, en de toepassingen van dergelijke derivaten.

30

Adrenoceptoren zijn leden van de grote aan G-proteïne gekoppelde receptorsuperfamilie. De adrenoceptorsubfamilie is zelf verdeeld in de α - en β -subfamilies waarbij de β -subfamilie bestaat uit ten minste 3 receptorsubtypen: β 1, β 2 en β 3. Deze receptoren vertonen verschillende expressiepatronen in weefsels van verschillende systemen en organen van zoogdieren. β 2-adrenerge (β 2) receptoren worden

hoofdzakelijk tot expressie gebracht in gladde spiercellen (bijvoorbeeld vasculaire, bronchiale, baarmoeder- of darmgladde spieren), terwijl β 3-adrenerge receptoren hoofdzakelijk tot expressie gebracht worden in vetweefsels (daarom zouden β 3-agonisten mogelijk bruikbaar kunnen zijn bij de behandeling van zwaarlijvigheid en diabetes) en β 1-adrenerge receptoren hoofdzakelijk tot expressie gebracht worden in weefsels van het hart (daarom worden β 1-agonisten hoofdzakelijk gebruikt als hartstimulantia).

10

Van de pathofysiologie en behandelingen van ziekten van de luchtwegen zijn uitgebreid overzichten gegeven in de literatuur (zie voor verwijzing Barnes, P.J. Chest, 1997, 111:2, pag. 17S-26S en Bryan, S.A. et al., Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pag. 25-42) en daarom zal hier slechts een korte samenvatting opgenomen worden om enige achtergrondinformatie te verschaffen.

Glucocorticosteroiden, anti-leukotriënen, theofylline, cromonen, anti-cholinerge stoffen en β 2-agonisten vormen geneesmiddelklassen die momenteel gebruikt worden om ziekten van de luchtwegen die al dan niet het gevolg zijn van allergie, zoals astma en chronische obstructieve ziekte van de luchtwegen (COPD), te behandelen. Behandelingsrichtlijnen voor deze ziekten zijn onder andere zowel kort- als langwerkende geïnhaleerde β 2-agonisten. Kortwerkende β 2-agonisten die snel beginnen, worden gebruikt voor "reddings"-bronchodilatatie, terwijl langwerkende vormen langdurige verlichting verschaffen en gebruikt worden als onderhoudstherapie.

Bronchodilatatie wordt gemedieerd via agonisme van de β 2-adrenoceptor die tot expressie wordt gebracht op gladde spiercellen van de luchtwegen, hetgeen relaxatie en vandaar bronchodilatatie tot gevolg heeft. Aldus kunnen, als functionele antagonisten, β 2-agonisten de effecten van alle bronchoconstrictor-stoffen, waaronder leukotriënen D4

(LTD4), acetylcholine, bradykinine, prostaglandinen, histamine en endothelinen, voorkomen en omkeren. Omdat β 2-receptoren zo wijd verspreid zijn in de luchtwegen, kunnen β 2-agonisten ook andere typen van cellen die een rol spelen bij astma, beïnvloeden. Vermeld is bijvoorbeeld dat β 2-agonisten mastcellen kunnen stabiliseren. De remming van de afgifte van bronchoconstrictor-stoffen kan zijn dat β 2-agonisten de bronchoconstrictie blokkeren die geïnduceerd wordt door allergenen, beweging en koude lucht. Bovendien remmen β 2-agonisten cholinerge neurotransmissie in de luchtwegen van de mens, hetgeen verminderde cholinerge reflex-bronchoconstrictie tot gevolg kan hebben.

Naast de luchtwegen is ook vastgesteld dat β 2-adrenoceptoren ook tot expressie worden gebracht in andere organen en weefsels en dus kunnen β 2-agonisten, zoals die welke in de onderhavige uitvinding beschreven worden, toepassing hebben bij de behandeling van andere ziekten zoals, maar niet beperkt tot, die van het centrale zenuwstelsel, voortijdige weeën, congestieve hartinsufficiëntie, depressie, huidziekten met ontstekingsproces en huidziekten als gevolg van allergie, psoriasis, proliferatieve huidziekten, glaucoom, en bij aandoeningen waarbij er een voordeel is in het verlagen van de maagzuurheid, in het bijzonder bij maag- en peptische zweren.

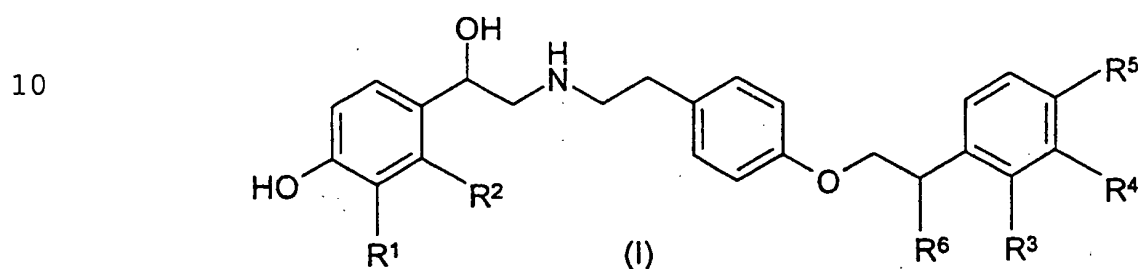
Talrijke β 2-agonisten zijn echter beperkt in hun gebruik als gevolg van hun lage selectiviteit of nadelige bijwerkingen die aangedreven worden door hoge systemische blootstelling en hoofdzakelijk gemedieerd worden door werking bij β 2-adrenoreceptoren die buiten de luchtwegen tot expressie gebracht worden (spiertremor, tachycardie, palpitaties, rusteloosheid). Daarom is er een behoefte aan verbeterde middelen in deze klasse.

35

Aldus is er nog steeds behoefte aan nieuwe β 2-agonisten die een geschikt farmacologisch profiel zouden

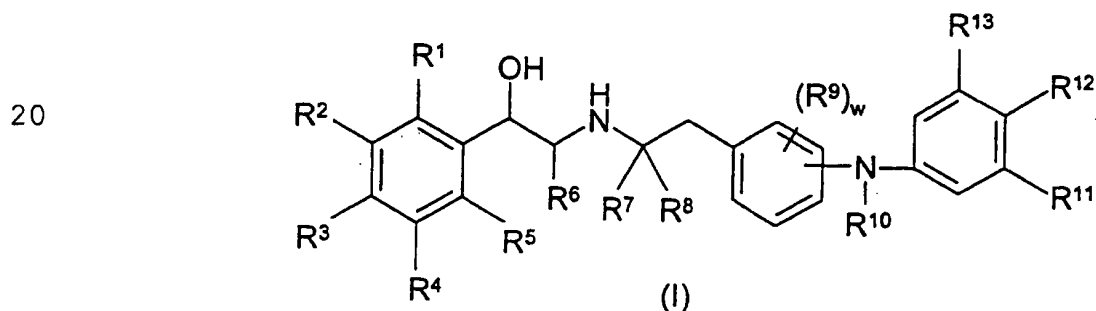
hebben, bijvoorbeeld in termen van kracht, selectiviteit, farmacokinetiek of werkingsduur. In deze context heeft de onderhavige uitvinding betrekking op nieuwe β 2-agonisten.

5 Verschillende formamidederivaten zijn reeds beschreven. US2004/0006112 beschrijft bijvoorbeeld verbindingen die actief zijn als β 2-agonist, met formule:



15

US2003/0229058 beschrijft selectieve β 2-agonisten met formule:

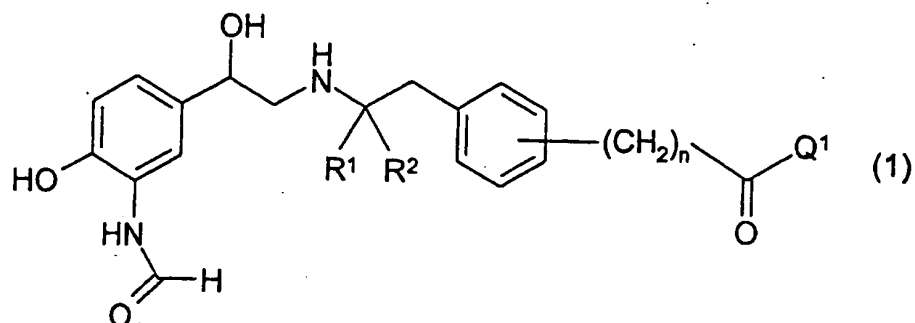


25

Geen van de hiervoor vermelde formamidederivaten heeft echter een farmacologisch profiel getoond dat het mogelijk maakt dat zij gebruikt worden als efficiënte geneesmiddelen bij de behandeling van door β 2 gemedieerde ziekten en/of aandoeningen, zoals ziekten van de luchtwegen die al dan niet het gevolg zijn van allergie; met name via de inhalatieroute.

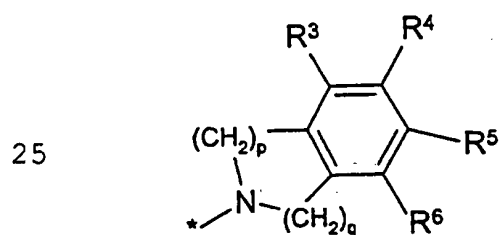
30

De uitvinding heeft betrekking op de verbindingen met algemene formule (1):

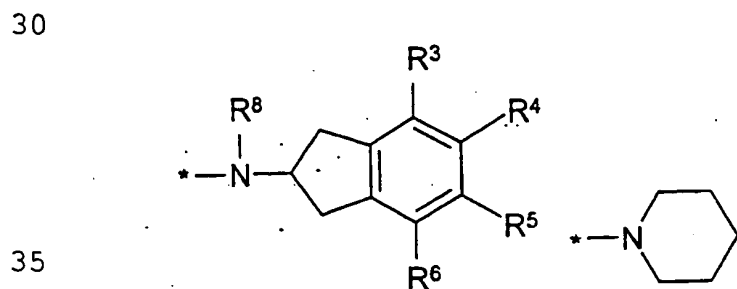


waarbij de $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ -groep op de meta- of para-plaats is,

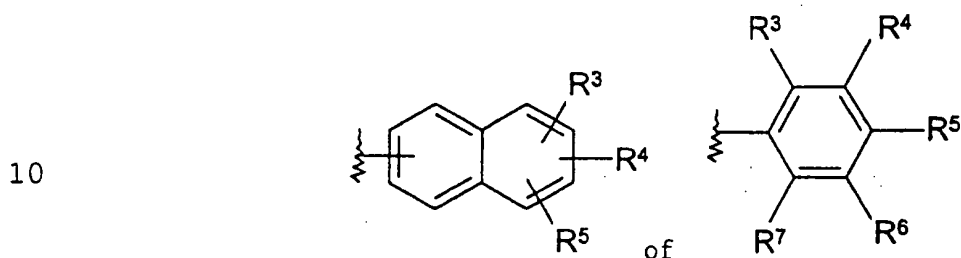
- 15 - R^1 en R^2 onafhankelijk van elkaar gekozen worden uit H en C_1-C_4 -alkyl;
- n 0, 1 of 2 is;
- 20 - Q^1 een groep is die gekozen wordt uit



waarbij p 1 of 2 is en q 1 of 2 is, waarbij die groep eventueel gebruikt wordt door één koolstofatoom,



en een groep $\ast\text{-NR}^8\text{-Q}^2\text{-A}$ waarbij Q^2 een $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyleen is, R^8 H of $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl is en A pyridyl, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -cycloalkyl, waarbij die cycloalkyl eventueel gebrugd wordt door één of meer, bij voorkeur 1, 2, 3 of 4 koolstofatomen, tetrahydropyran-
 5 nyl, piperidiny, tetrahydrothiopyranyl of een groep



is,

15

- R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, OR^9 , SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , halogeen, CN, CO_2R^9 , CF_3 , OCF_3 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , NHCOR^{10} en fenyl die eventueel gesubstitueerd is met 1 tot
 20 3 groepen die gekozen worden uit OR^9 , halogeen en $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl;

- R^9 en R^{10} hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H of $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl en het $\ast$ het hechtingspunt aan
 25 de carbonylgroep voorstelt;

of, als dat geschikt is, hun farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of isomeren, tautomeren, solvaten of isotopenvariëaties daarvan.

30

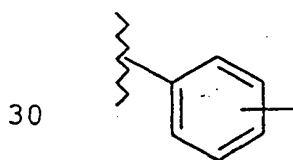
De verbindingen met formule (1) zijn agonisten van de β_2 -receptoren, die bijzonder bruikbaar zijn voor de behandeling van door β_2 gemedieerde ziekten en/of aandoeningen, door uitstekende kracht te vertonen, met name bij toediening via de inhaleringsroute.
 35

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

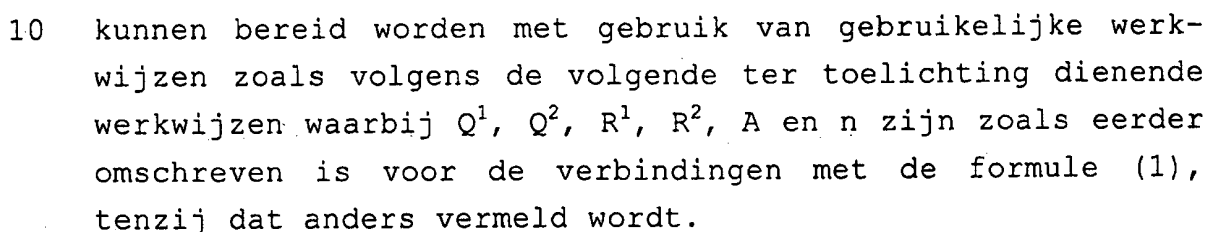
De C_3-C_{10} -cycloalkyl waarbij 2 koolstofatomen of meer eventueel gebruggd worden door één of meer koolstofatomen, is onder andere cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl en cycloheptyl, adamantyl, bicyclo[3.1.1]heptaan, bicyclo[2.2.1]heptaan, bicyclo[2.2.2]octaan. Cycloalkylgroepen waaraan de voorkeur wordt gegeven, zijn cyclohexyl en adamantyl.

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

In het volgende betekent de vrije binding aan de fenylgroep zoals in de hierna volgende structuur,



dat de fenyl gesubstitueerd kan zijn op de meta- of para-plaats.



20

(2)

25

30

(3'), of

(3'')

(3''')

Chemical structure (3') is a benzene ring with substituents R³, R⁴, R⁵, R⁶, a (CH₂)_p group, and an HN-(CH₂)_q group. Chemical structure (3'') is a bicyclic system with a benzene ring fused to a five-membered ring containing an NH group, with substituents R³, R⁴, R⁵, R⁶, and R⁸. Chemical structure (3''') is a cyclohexane ring with an NH group.

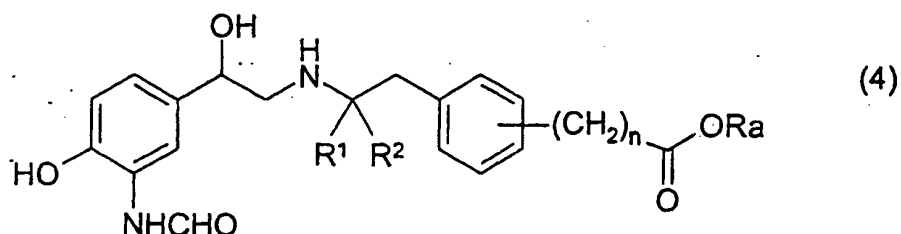
Het koppelen wordt in het algemeen uitgevoerd in een overmaat van dat amine als een zurreceptor, met een gebruikelijk koppelingsmiddel (bijvoorbeeld 1-(3-dimethylamino-
35 propyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide of O-(1H-benzotriazool-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfaat), eventueel bij aanwe-

zigheid van een katalysator (bijvoorbeeld 1-hydroxybenzotriazoolhydraat of 1-hydroxy-7-azabenzotriazool), en eventueel bij aanwezigheid van een tertiaire aminebase (bijvoorbeeld N-methylmorpholine, triethylamine of diisopropylethylamine). De reactie kan uitgevoerd worden in een geschikt oplosmiddel, zoals pyridine, dimethylformamide, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, dichloormethaan of ethylacetaat, en bij een temperatuur die ligt tussen 10°C en 40°C (kamertemperatuur), gedurende een periode van 1 - 24 uur.

Dat amine (3), (3'), (3'') of (3''') is commercieel verkrijgbaar of kan bereid worden volgens gebruikelijke werkwijzen die bij de ter zake deskundige welbekend zijn (bijvoorbeeld reductie, oxidatie, alkylering, door een overgangsmetaal gemedieerde koppeling, bescherming, verwijdering van beschermende groepen enz...), uit commercieel verkrijgbaar materiaal.

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

20

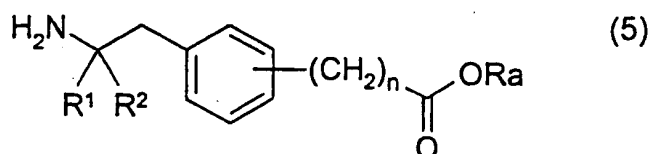


25

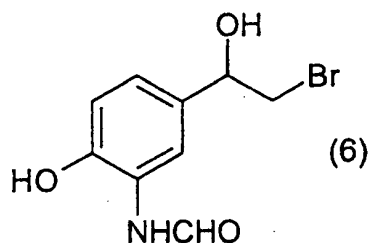
waarbij Ra een geschikte zuurbeschermende groep is, bij voorkeur een benzylgroep of een (C₁-C₄)alkylgroep, die methyl en ethyl omvat, maar daar niet tot beperkt is, volgens elke werkwijze die bij de ter zake deskundige welbekend is om een zuur te bereiden uit een ester, zonder de rest van het molecuul te wijzigen. De ester kan bijvoorbeeld gehydrolyseerd worden door behandeling met een zuur of base in water (bijvoorbeeld waterstofchloride, kaliumhydroxide, natriumhydroxide of lithiumhydroxide), eventueel bij aanwezigheid van een oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen (bijvoorbeeld water, 1,4-dioxaan, tetrahy-

drofuran/water), bij een temperatuur die ligt tussen 20°C en 100 °C, gedurende een periode van 1 tot 40 uur. Als andere mogelijkheid kan, als de ester een benzylgroep is, de ester gehydrogeneerd worden bij aanwezigheid van een geschikte katalysator (bijvoorbeeld palladium-op-kool of palladiumhydroxide-op-kool) in een geschikt oplosmiddel (zoals methanol, ethanol, 2 M ammoniak in methanol) bij een temperatuur die ligt tussen 20°C en 50 °C, bij 1 - 4 atmosfeer waterstof.

De ester met formule (4) kan bereid worden door het laten reageren van een amine met formule (5):



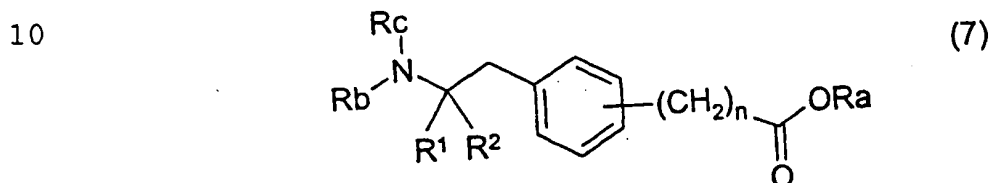
waarbij Ra en n zijn zoals eerder omschreven is, met een bromide met formule (6):



Bij een gebruikelijke werkwijze laat men het amine met formule (5) reageren met een bromide met formule (6), eventueel bij aanwezigheid van een oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen (bijvoorbeeld dimethylsulfoxide, toluen, N,N-dimethylformamide, acetonitril), eventueel bij aanwezigheid van een geschikte base (bijvoorbeeld triethylamine, diisopropylethylamine, kaliumcarbonaat), bij een temperatuur die ligt tussen 80°C en 120°C, gedurende 12 tot 48 uur.

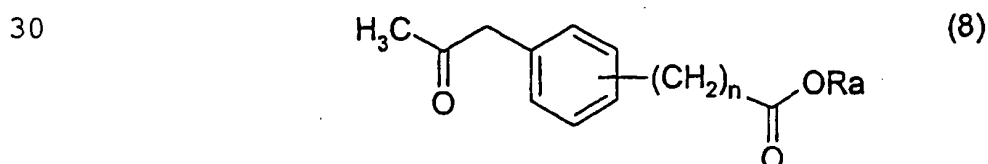
Het bromide met formule (6) kan bereid worden volgens de werkwijze die beschreven wordt in "Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99".

- 5 Het amine met formule (5) waarbij R^1 Me is en R^2 H is, kan bereid worden als de (R)- of (S)-enantiomeer uit het overeenkomstige beschermde amine met formule (7):



- 15 waarbij Ra en n zijn zoals eerder omschreven is, en Rb en Rc eventuele geschikte substituenten voorstellen zodat HN-RbRc een chiraal amine is (Rb kan bijvoorbeeld waterstof zijn en Rc kan α -methylbenzyl zijn), mits de bindingen tussen N en Rb en N en Rc gemakkelijk gesplitst kunnen worden om het vrije amine met formule (5) te geven met gebruik van standaard methodologie voor het afsplitsen van stikstofbeschermende groepen, zoals die welke gevonden worden in het handboek Protective Groups in Organic Synthesis, derde uitgave van T.W. Greene en P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1999.
- 20
- 25

Het amine met formule (7) kan bereid worden als één enkel diastereomeer door het laten reageren van een amine met formule HNRbRc met een keton met formule (8):



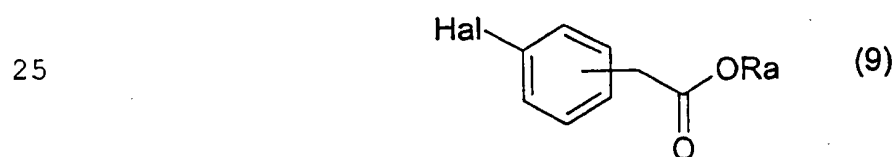
waarbij Ra, Rb, Rc en n zijn zoals eerder omschreven is.

35

Bij een gebruikelijke werkwijze leidt de reactie van het keton met formule (8) met het amine met formule HNRbRc

tot een chiraal tussenproduct dat op zijn beurt gereduceerd wordt door een geschikt reducerend middel (bijvoorbeeld natriumcyanoboorhydride met formule NaCNBH_3 of natriumtriacetoxyboorhydride met formule $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$), eventueel bij aanwezigheid van een droogmiddel (bijvoorbeeld moleculaire zeven, magnesiumsulfaat) en eventueel bij aanwezigheid van een zuurkatalysator (bijvoorbeeld azijnzuur), met als opbrengst het amine met formule (7) als een mengsel van diastereomeren. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd in een oplosmiddel zoals tetrahydrofuran of dichloormethaan bij een temperatuur die ligt tussen 20°C en 80°C , gedurende 3 tot 72 uur. Het verkregen product wordt vervolgens omgezet in het hydrochloride- of nitraatzout en selectief gekristalliseerd uit een geschikt oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen (bijvoorbeeld isopropanol, ethylacetaat, ethanol, methanol, diisopropylether of diisopropylether/methanol) met als opbrengst (7) als één enkel diastereomeer.

Het keton met formule (8) waarbij $n = 1$, kan bereid worden door door palladium gemedieerde koppeling van een arylhalogenide met formule (9):

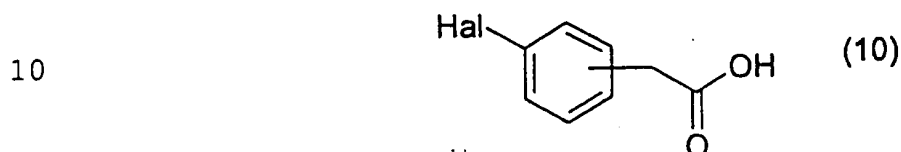


waarbij Ra is zoals eerder omschreven is, en Hal een halogeenaatoom voorstelt dat broom en jood omvat, maar daar niet tot beperkt is, met een enolaat of enolaatequivalent.

Bij een gebruikelijke werkwijze laat men het arylhalogenide met formule (9) reageren met een tin-enolaat dat in situ gegenereerd wordt door behandeling van isopropenylacetaat met tri-n-butyltinmethoxide met formule Bu_3SnOMe , bij aanwezigheid van een geschikte palladiumka-

talysator (palladiumacetaat/tri-ortho-tolylfosfine met
 formule $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) in een niet-polair oplosmiddel
 (bijvoorbeeld toluen, benzeen, hexaan). Bij voorkeur
 5 tussen 80°C en 110°C , gedurende 6 tot 16 uur.

Het arylhalogenide met formule (9) kan verkregen wor-
 den door verestering van het overeenkomstige zuur met for-
 mule (10):



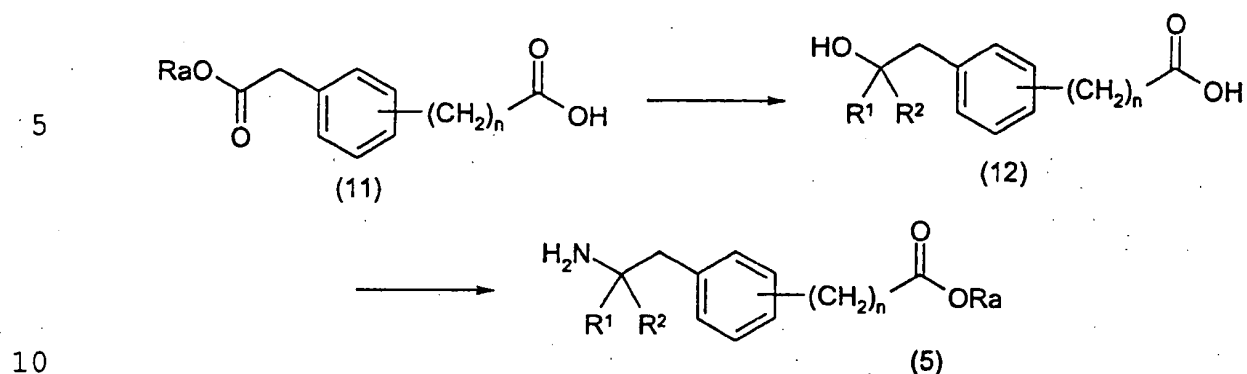
15 waarbij Hal is zoals eerder omschreven is, volgens elke
 werkwijze die bij de ter zake deskundige welbekend is om
 een ester te bereiden uit een zuur, zonder de rest van het
 molecuul te wijzigen.

20 Bij een gebruikelijke werkwijze laat men het zuur met
 formule (10) reageren met een alcoholbevattend oplosmiddel
 met formule RaOH , waarbij Ra is zoals eerder omschreven
 is, bij aanwezigheid van een zuur, zoals waterstofchlori-
 de, bij een temperatuur tussen 10°C en 40°C (kamertempera-
 tuur) gedurende 8 tot 16 uur. Als andere mogelijkheid laat
 25 men het zuur met formule (10) reageren met een base (bij-
 voorbeeld cesium- of kaliumcarbonaat) en wordt het behan-
 deld met een alkylhalogenide (bijvoorbeeld methyljodide,
 benzylbromide) in een geschikt oplosmiddel, zoals N,N-
 dimethylformamide, bij een temperatuur tussen 10°C en 40°C
 30 (kamertemperatuur) gedurende 1 tot 20 uur.

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

35 Het amine met formule (5), waarbij R^1 en R^2 beide C_1 -
 C_4 -alkyl zijn, kan bereid worden volgens het volgende
 schema:

Schema 1



waarbij R^1 , R^2 en Ra zijn zoals eerder omschreven is.

15 Bij een gebruikelijke werkwijze laat men de ester met formule (11) reageren met een "geactiveerde" alkyl (organometaalalkyl zoals R^2MgBr , R^2MgCl of R^2Li) met als opbrengst de overeenkomstige tertiaire alcohol met formule (12) met gebruik van de werkwijze die hiervoor beschreven is.

20

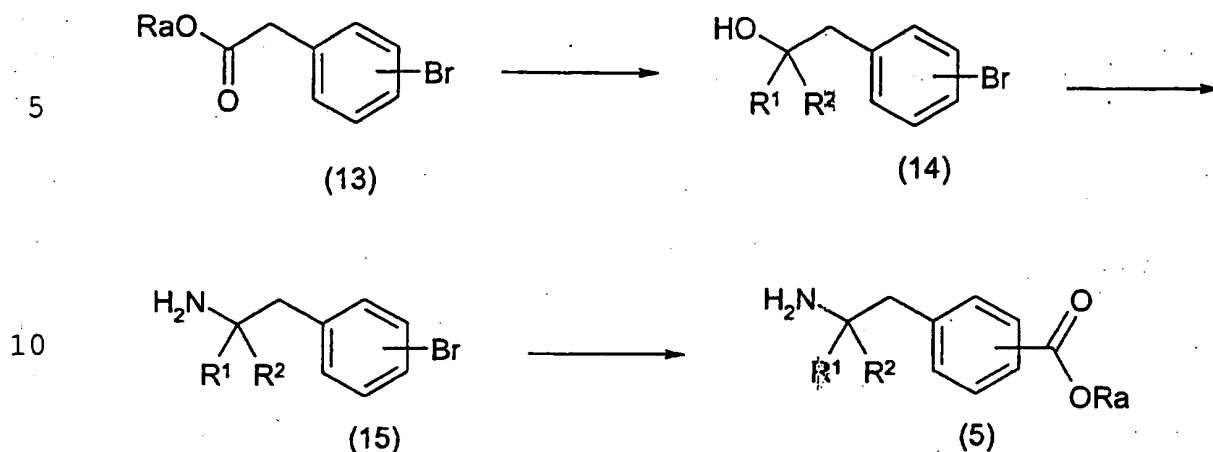
Die tertiaire alcohol met formule (12) wordt vervolgens behandeld met een alkylnitril (bijvoorbeeld acetonitril, chlooracetonitril) bij aanwezigheid van een zuur (bijvoorbeeld zwavelzuur, azijnzuur) met als opbrengst een beschermd tussenproduct dat op zijn beurt gesplitst wordt met gebruik van standaard methodologie voor het afsplitsen van een stikstofbeschermd groep zoals die welke genoemd worden in handboeken. Het verkregen aminozuur wordt vervolgens veresterd met gebruik van de werkwijze die hierin beschreven wordt, met als opbrengst het amine met formule (5).

30

Als andere mogelijkheid kan het amine met formule (5), waarbij R^1 en R^2 beide C_1 - C_4 -alkyl zijn en $n = 0$, bereid worden volgens het volgende schema:

35

Schema 2



waarbij R^1 , R^2 en Ra zijn zoals eerder omschreven is.

15

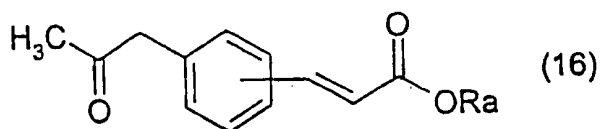
Bij een gebruikelijke werkwijze laat men de ester met formule (13) reageren met een "geactiveerde" alkyl (organometaalalkyl zoals R^2MgBr , R^2MgCl of R^2Li) met als opbrengst de overeenkomstige tertiaire alcohol met formule (14) met gebruik van de werkwijze die hiervoor beschreven is.

Die tertiaire alcohol met formule (14) wordt vervolgens behandeld met een alkylnitril (bijvoorbeeld acetonitril, chlooracetonitril) bij aanwezigheid van een zuur (bijvoorbeeld zwavelzuur, azijnzuur) met als opbrengst een beschermd tussenproduct dat op zijn beurt gesplitst wordt met gebruik van standaard methodologie voor het afsplitsen van een stikstofbeschermende groep zoals die welke genoemd worden in handboeken, met als opbrengst het broomamine (15).

Het verkregen broomamine (15) wordt behandeld met een geschikte palladiumkatalysator (bijvoorbeeld [1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen]dichloorpalladium(II), palladium(II)acetaat-1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen], tris(dibenzylideenaceton)dipalladium(0), 2,2'-bis(difenylfos-

fino)-1,1'-binafttyldichloorpalladium(II)) onder een atmosfeer van koolstofmonoxide met gebruik van RaOH als oplosmiddel (bijvoorbeeld MeOH, EtOH, benzylalcohol), of als andere mogelijkheid met gebruik van een co-oplosmiddel zoals DMF, bij een verhoogde temperatuur (100°C) en druk (100 psi) met als opbrengst de ester met formule (5).

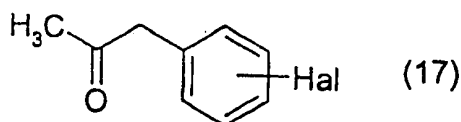
Het keton met formule (8) waarbij $n = 2$, kan bereid worden door reductie van een alkeen met formule (16):



15

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

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



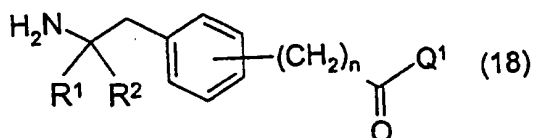
30

Bij een gebruikelijke werkwijze wordt het arylhalogenide (17) gekoppeld met een vinylester (bijvoorbeeld methylacrylaat) bij aanwezigheid van een geschikte palladiumkatalysator (bijvoorbeeld tetrakis(trifenylfosfine)-palladium(0) met formule $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, palladiumacetaat/tri-

ortho-tolylfosfine met formule $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$ of (difenylfosfino)ferrocenylpalladiumchloride met formule $\text{dppfPd}(\text{Cl}_2)$ in een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld acetonitril, N,N-dimethylformamide, toluen), eventueel bij aanwezigheid van een base, zoals triethylamine, bij een temperatuur tussen 40°C en 110°C gedurende 8 tot 24 uur.

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

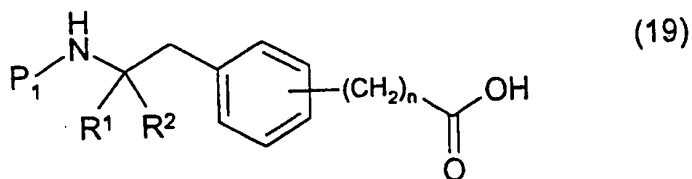
Als andere mogelijkheid kan een verbinding met formule (1) bereid worden door het laten reageren van een bromide met formule (6) en een amine met formule (18):



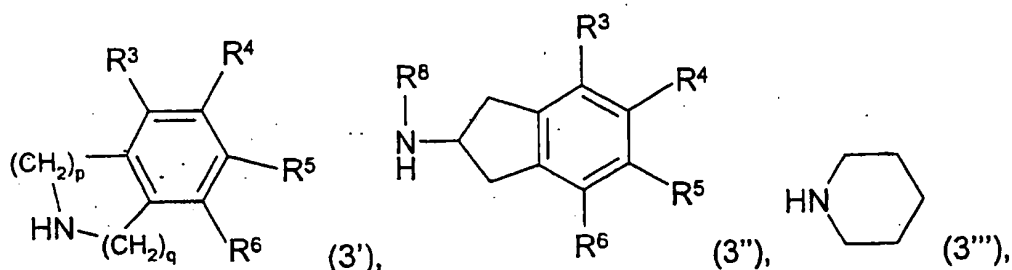
waarbij R^1 , R^2 , Q^1 en n zijn zoals eerder omschreven is voor de verbindingen met de formule (1), tenzij dat anders vermeld wordt.

Bij een gebruikelijke werkwijze laat men het amine met formule (18) gedurende 12 tot 48 uur reageren met een bromide met formule (6), eventueel bij aanwezigheid van een oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen (bijvoorbeeld dimethylsulfoxide, toluen, N,N-dimethylformamide, acetonitril), eventueel bij aanwezigheid van een geschikte base (bijvoorbeeld triethylamine, diisopropylethylamine, kaliumcarbonaat), bij een temperatuur die ligt tussen 80°C en 120°C .

Het amide met formule (18) kan bereid worden door een zuur met formule (19) dat een geschikte aminebeschermende groep P1:



bevat, te koppelen met een amine met formule $\text{NHR}^8\text{-Q}^2\text{-A}$ (3),

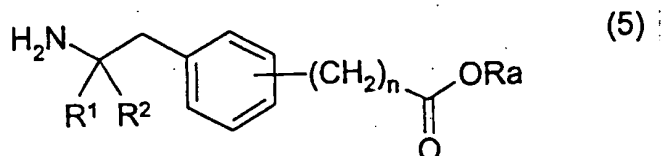


Het koppelen wordt in het algemeen uitgevoerd in een overmaat van dat amine als een zurreceptor, met een gebruikelijk koppelingsmiddel (bijvoorbeeld 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide), eventueel bij aanwezigheid van een katalysator (bijvoorbeeld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

Dat amine (3), (3'), (3''), en (3''') is commercieel verkrijgbaar of kan bereid worden volgens gebruikelijke werkwijzen die bij de ter zake deskundige welbekend zijn (bijvoorbeeld reductie, oxidatie, alkylering, door een overgangsmetaal gemedieerde koppeling, bescherming, verwijdering van beschermende groepen enz...) uit commercieel verkrijgbaar materiaal.

Het zuur met formule (19) kan bereid worden uit de overeenkomstige ester met formule (5).

Het zuur met formule (19), waarbij R^1 en R^2 beide C_1 - C_4 -alkyl zijn, kan bereid worden uit de ester (5) die een geschikte aminebeschermende groep Pl bevat, vóór of na de zuurvorming:



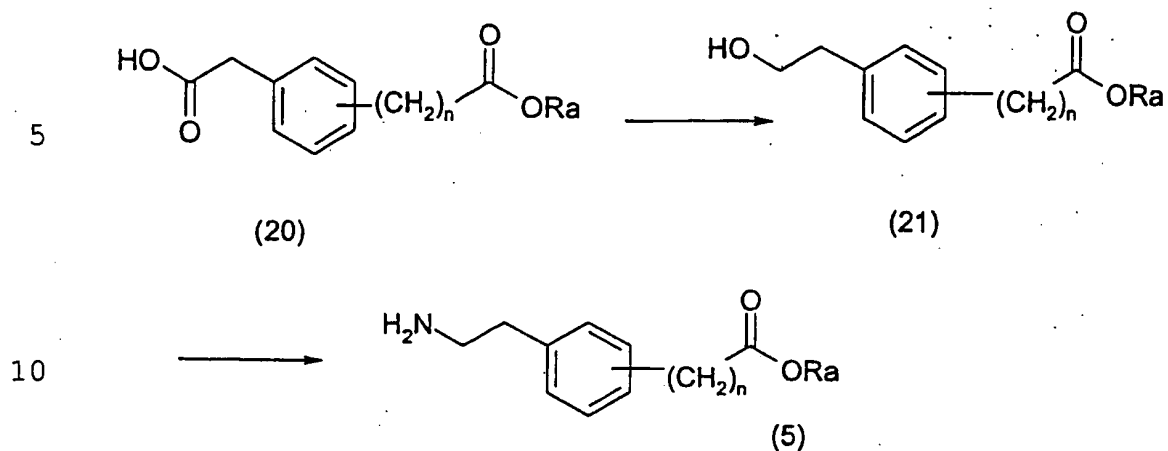
10

waarbij Ra een geschikte zuurbeschermende groep is, bij voorkeur een (C_1 - C_4)alkylgroep, die methyl en ethyl omvat, maar daar niet tot beperkt is, volgens elke werkwijze die bij de ter zake deskundige welbekend is om een zuur te bereiden uit een ester, zonder de rest van het molecuul te wijzigen. De ester kan bijvoorbeeld gehydrolyseerd worden door behandeling met een zuur of base in water (bijvoorbeeld waterstofchloride, kaliumhydroxide, natriumhydroxide of lithiumhydroxide), eventueel bij aanwezigheid van een oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen (bijvoorbeeld water, 1,4-dioxaan, tetrahydrofuran/water), bij een temperatuur die ligt tussen 20°C en 100°C , gedurende een periode van 1 tot 40 uur.

25

Het amine met formule (5), waarbij R^1 en R^2 beide H zijn, kan bereid worden volgens het volgende schema:

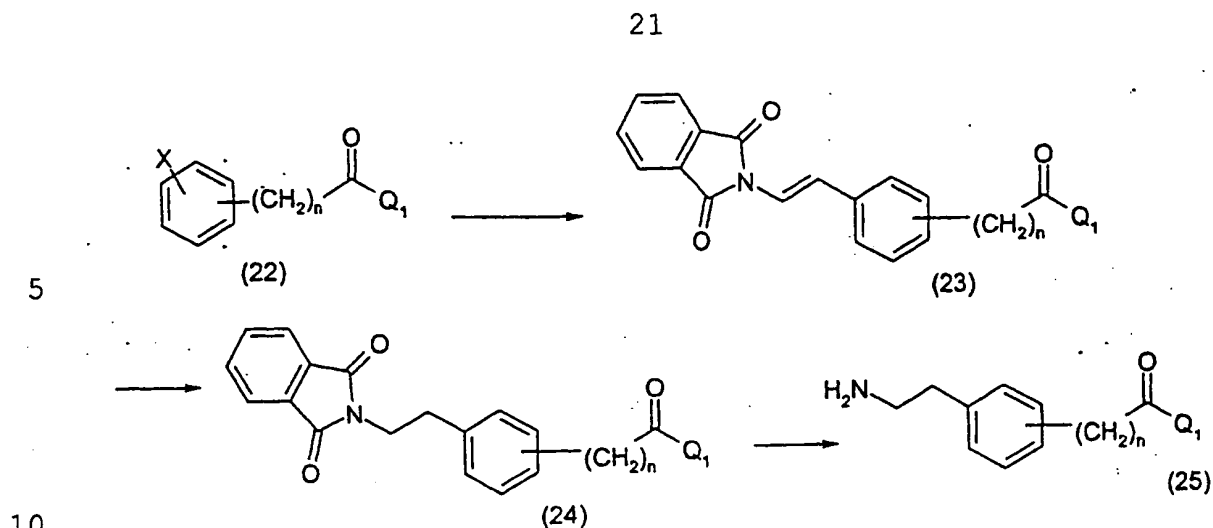
Schema 3



waarbij R^1 , R^2 en R_a zijn zoals eerder omschreven is.

15 Bij een gebruikelijke werkwijze wordt het zuur met formule (20) preferentieel gereduceerd tot de overeenkomstige alcohol (21) bij aanwezigheid van de ester. Dit kan uitgevoerd worden door vorming van het acylimidazool of gemengd anhydride en erop volgende reductie met natrium-
20 boorhydride of een ander geschikt reducerend middel.

Die primaire alcohol met formule (21) wordt vervolgens omgezet in een vertrekkende groep, zoals mesylaat, tosylaat, bromide of jodide, en verdrongen door een ge-
25 schikt aminenucleofiel. Het nucleofiel waaraan de voorkeur wordt gegeven, is een azide-ion dat vervolgens tot het primaire amine gereduceerd kan worden via hydrogenering of trifenylfosfine. Andere nucleofielen zouden ammoniak of alkylaminen zoals benzylamine of allylamine en erop vol-
30 gende afsplitsing van de alkylgroep kunnen omvatten om het amine te verschaffen.



Als andere mogelijkheid kan het amide met formule 22 bereid worden zoals dat eerder samengevat is, met gebruik van standaard reacties voor de vorming van een aminebinding. De verbinding met formule 22 kan men vervolgens laten reageren met een beschermd vinylamine (bijvoorbeeld N-vinylftaalimide) bij aanwezigheid van een geschikte katalysator (bijvoorbeeld palladium(II)acetaat) en een fosfine (bijvoorbeeld trifenylfosfine, tri-ortho-tolylfosfine) bij aanwezigheid van een base (bijvoorbeeld N,N-diisopropylethylamine) in een oplosmiddel (bijvoorbeeld N,N-dimethylformamide, acetonitril) bij een temperatuur die ligt tussen 20°C en 120°C, en gedurende 1 tot 48 uur. Het alkeen met formule 23 kan vervolgens gereduceerd worden tot een alkaan met formule 24 met gebruik van standaard hydrogeneringsomstandigheden en de beschermende ftaalimidegroep kan verwijderd worden met gebruik van standaard verwijdering van een beschermende groep. Het amine met formule 25 kan men laten reageren met een bromide met formule 6 met als opbrengst een verbinding met formule 1 met gebruik van omstandigheden die eerder samengevat zijn.

Voor een aantal stappen van de hiervoor beschreven werkwijze van de bereiding van de verbindingen met formule (1) kan het nodig zijn om mogelijke reactieve functionele groepen waarvan men niet wenst dat ze reageren, te beschermen en om die beschermende groepen vervolgens af te

splitsen. In een dergelijk geval kan elke passende beschermende groep gebruikt worden. Met name kunnen werkwijzen voor bescherming en verwijdering van beschermende groepen zoals die welke beschreven worden door T.W. Greene en P.G.M. Wuts (*Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons Inc., 1999) of door P.J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), gebruikt worden.

Alle hiervoor beschreven reacties en de bereidingen van nieuwe uitgangsmaterialen die bij de voorgaande werkwijzen gebruikt worden, zijn gebruikelijk en geschikte reagentia en reactieomstandigheden voor de uitvoering of bereiding ervan evenals werkwijzen voor het isoleren van de gewenste producten zullen bij ter zake deskundigen welbekend zijn met betrekking tot literatuurprecedenten en de voorbeelden en bereidingen met betrekking hierop.

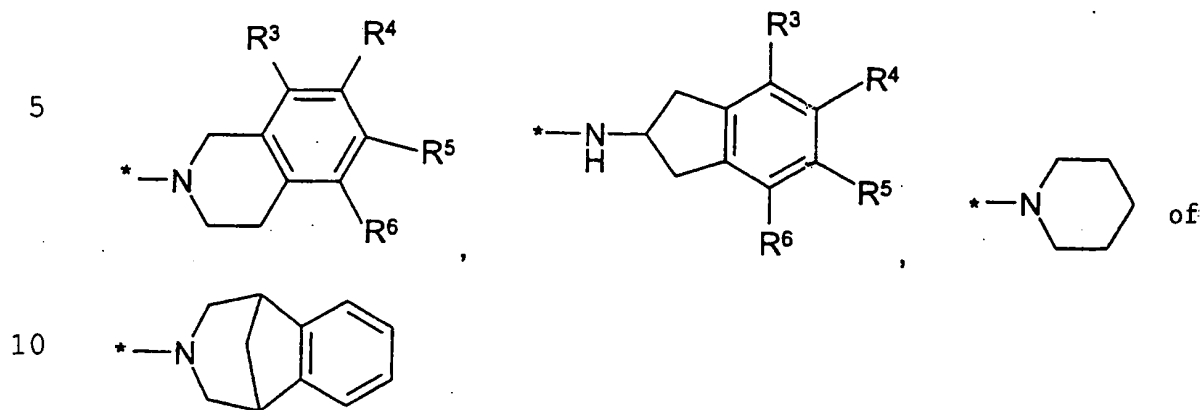
Ook kunnen de verbindingen met formule (1) evenals tussenproducten voor de bereiding daarvan gezuiverd worden volgens verschillende welbekende werkwijzen, zoals bijvoorbeeld kristallisatie of chromatografie.

Aan subgroepen van verbindingen met formule (1) die de volgende substituenten bevatten, wordt de voorkeur gegeven:

Bij voorkeur is Q^1 een groep $^*-NH-Q^2-A$ waarbij A cyclohexyl of adamantyl is.

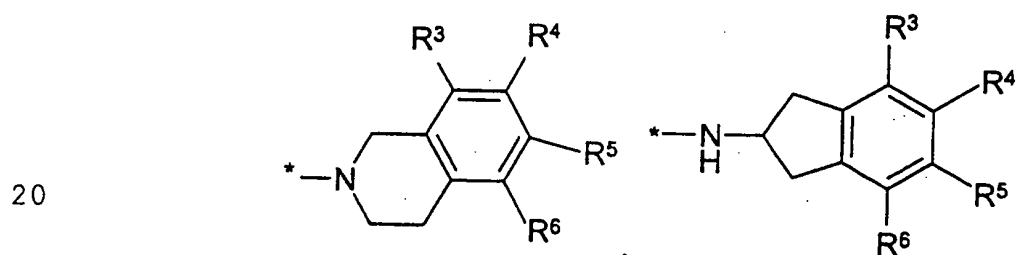
30

Bij voorkeur is Q^1



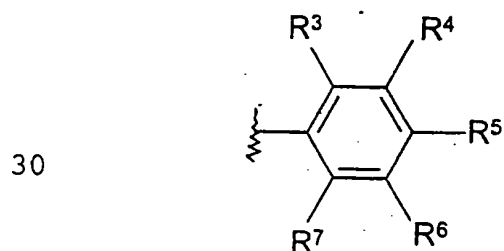
waarbij R^3 , R^4 , R^5 en R^6 H zijn.

15 Bij voorkeur is Q^1



waarbij één van R^3 tot R^6 OH is en de anderen H zijn.

25 Bij voorkeur is Q^1 een groep $^*-NH-Q^2-A$ waarbij A een groep



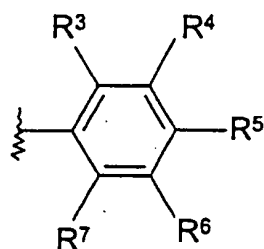
35 is waarbij R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H, C_1-C_4 -alkyl, OR^9 , SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 , halogeen, CN, CO_2R^9 , CF_3 , OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^{10}$ en fenyl die eventueel gesubstitueerd is met

1 tot 3 groepen die gekozen worden uit OR^9 , halogeen en C_1 - C_4 -alkyl, mits ten minste 2 van R^3 tot R^7 gelijk aan H zijn; waarbij R^9 en R^{10} hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H of C_1 - C_4 -alkyl.

5

Liever is Q^1 een groep $^*\text{-NH-Q}^2\text{-A}$ waarbij A een groep

10

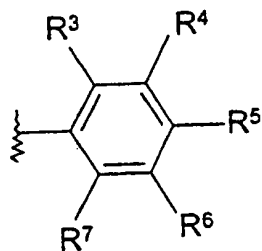


15 is waarbij R^3 , R^4 , R^5 , R^6 en R^7 hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H, OH, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 , $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$, SCH_3 , $\text{N(CH}_3)_2$, N(C=O)CH_3 , C(=O)NH_2 , COOCH_3 , SO_2CH_3 , SO_2NH_2 , halogeen, CN, CF_3 en fenyl die eventueel gesubstitueerd is met OH, mits ten minste 2 van R^3 tot R^7 gelijk aan H zijn.

20

Bij een uitvoeringsvorm waaraan de voorkeur wordt gegeven, is A een groep

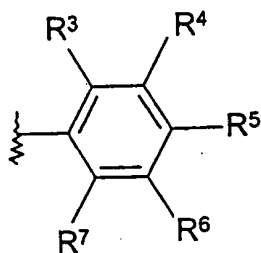
25



30 waarbij één van R^3 tot R^7 OH of fenyl is die gesubstitueerd is met OH.

Bij een uitvoeringsvorm waaraan de voorkeur wordt gegeven, is A een groep

5



waarbij één van R³ tot R⁷ OH of fenyl is die gesubstitueerd
 is met OH, en de anderen gekozen worden uit H, Cl of CH₃,
 10 mits ten minste 2 van R³ tot R⁷ H zijn.

Bij voorkeur is A naftyl die eventueel gesubstitueerd
 is met OH.

15 Bij voorkeur is A naftyl die gesubstitueerd is met
 OH.

In de voorgaande groepen van verbindingen wordt in
 het bijzonder de voorkeur gegeven aan de volgende substi-
 20 tuenten:

Q² is -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂- of -C(CH₃)₂-,
 bij voorkeur -CH₂- of -(CH₂)₂-.

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

n is 0 of 1.

30 R¹ is H en R² is CH₃ en n is 0 of 1.

R¹ is CH₃, R² is CH₃ en n is 0 of 1.

In het bijzonder wordt de voorkeur gegeven aan de
 35 verbindingen met de formule (1) zoals beschreven worden in
 de voorbeeldenparagraaf hierna, dat wil zeggen:

- N-benzyl-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)acetamide;
- N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)-
- 5 acetamide;
- N-[2-(4-chloorfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
- N-[2-(2-chloorfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-
- 10 hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(2-naftaleen-1-ylethyl)benzamide;
- 15 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-methylfenyl)ethyl]-benzamide;
- N-[2-(2,6-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methyl-
- 20 propyl}benzamide;
- N-[2-(2,3-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methyl-
- propyl}benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-
- 25 ethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylfenyl)ethyl]benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-benzamide;
- 30 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-fenethylbenzamide;
- N-cyclohexylmethyl-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
- N-[5-((1R)-2-(1,1-dimethyl-2-[3-(piperidine-1-carbonyl)-
- 35 fenyl]ethylamino)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]-formamide;

- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(3-phenylpropyl)benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-indan-2-ylbenzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(2-pyridine-2-ylethyl)benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]benzamide;
- N-(4-dimethylaminobenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
- N-[5-(2-{(1R)-2-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-carbonyl)-phenyl]-1,1-dimethyl-ethylamino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamide;
- N-(4-acetylaminobenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;
- 4-{[2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetylaminomethyl]benzamide};
- N-adamantan-1-yl-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;

- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(2-hydroxy-naftaleen-1-yl-methyl)benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(6-hydroxy-naftaleen--2-yl-methyl)benzamide;
- 10 N-(3,6-dichloor-2-hydroxybenzyl)-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
- N-(3,4-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]ethyl}fenyl)aceetamide;
- 15 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4'-hydroxybifenyl-4-ylmethyl)benzamide;
- 20 N-adamantaan-1-yl-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)aceetamide;
- N-[5-(2-{2-[3-(10-aza-tricyclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieen-10-carbonyl)fenyl]-1,1-dimethylethylamino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyfenyl]formamide;
- 25 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-N-(4'-hydroxybifenyl-3-ylmethyl)aceetamide;
- 4-{{2-(3-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-acetylamino)methyl}-benzoëzuur-methylester;
- 30 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(4-trifluor-methoxy-benzyl)aceetamide;
- 35 N-(2-chloor-4-hydroxybenzyl)-N-ethyl-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

- N-(2-chloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
- 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)aceetamide;
- 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-N-(2-hydroxynaftaleen-1-ylmethyl)aceetamide;
- 10 N-(5-chloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-fenyl)aceetamide;
- N-(3,5-dichloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-fenyl)aceetamide;
- 15 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-N-(6-hydroxynaftaleen-2-ylmethyl)aceetamide;
- 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-N-(4'-hydroxybifenyl-4-ylmethyl)aceetamide;
- 20 N-(4-cyaan-benzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)aceetamide;
- 25 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-(4-methaansulfonfylbenzyl)aceetamide;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-(4-methylsulfanylbenzyl)aceetamide;
- 30 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-(4-trifluormethylbenzyl)aceetamide;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(4'-hydroxy-bifenyl-4-ylmethyl)aceetamide;
- 35

- N-[2-(5-chloor-2-hydroxyfenyl)-ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-benzamide;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(4'-hydroxybifenyl-3-ylmethyl)aceetamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl}-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]-benzamide;
- 10 N-(2-chloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-fenyl)aceetamide;
- N-[2-(5-chloor-2-hydroxyfenyl)-ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-benzamide;
- 15 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl}-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]-benzamide;
- 2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-aceetamide;
- 20 N-(5-chloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide; en
- 25 N-{5-[(1R)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-yl)-3-oxopropyl]fenyl}-1-methylethylamino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyfenyl}formamide.

Volgens één aspect van de onderhavige uitvinding wordt in het algemeen de voorkeur gegeven aan de verbindingen met formule (1) waarbij de $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ -groep op de meta-plaats is.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met formule (1) zijn onder andere de zuuradditie- en basische zouten daarvan.

Geschikte zuuradditiezouten worden gevormd uit zuren die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden zijn onder andere de acetaat-, adipaat-, aspartaat-, benzoaat-, besyla-
 5 raat-, bicarbonaat/carbonaat-, bisulfaat/sulfaat-, bo-
 raat-, camsyla-
 10 raat-, citraat-, cyclamaat-, edisyla-
 raat-, formiaat-, fumaraat-, gluceptaat-, gluconaat-, glucuronaat-, hexafluorfosfaat-, hibenzaat-, hydrochlori-
 de/chloride-, hydrobromide/bromide-, hydrojodide/jo-
 15 dide-, waterstoffosfaat-, isethionaat-, D- en L-lactaat-, malaat-
 , maleaat-, malonaat-, mesyla-
 20 raat-, methylsulfaat-, 2-
 napsyla-
 raat-, nicotinaat-, nitraat-, orotaat-, oxalaat-,
 palmitaat-, pamoaat-, fosfaat/waterstof-, fosfaat/fos-
 faatdiwaterstof-, pyroglutamaat, saccharaat-, stearaat-,
 succinaat-, tannaat-, D- en L-tartraat-, 1-hydroxy-2-
 25 naftoaat-, tosylaat- en xinafoaatzouten.

Geschikte basische zouten worden gevormd uit basen die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden zijn onder andere de aluminium-, arginine-, benzathine-, calcium-,
 choline-, diethylamine-, diolamine-, glycine-, lysine-,
 20 magnesium-, meglumine-, olamine-, kalium-, natrium-, tro-
 methamine- en zinkzouten.

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

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

30 Farmaceutisch aanvaardbare zouten van verbindingen
 met formule (1) kunnen bereid worden volgens één of meer
 van drie werkwijzen:

(i) door de verbinding met formule (1) te laten rea-
 35 geren met het gewenste zuur of de gewenste base;

- (ii) door een voor een zuur of base labiele beschermende groep te verwijderen uit een geschikte voorloper van de verbinding met formule (1) of door van een geschikte cyclische voorloper, bijvoorbeeld een lacton of lactam, de ring te openen met gebruik van het gewenste zuur of de gewenste base; of
- (iii) door één zout van de verbinding met formule (1) om te zetten in een ander zout door te laten reageren met een geschikt zuur of geschikte base of door middel van een geschikte ionenwisselaar-kolom.

Alle drie reacties worden in het algemeen uitgevoerd in een oplossing. Het verkregen zout kan precipiteren en verzameld worden door filtratie of kan verkregen worden door verdamping van het oplosmiddel. De mate van ionisatie in het verkregen zout kan variëren van volledig geïoniseerd tot bijna niet-geïoniseerd.

De verbindingen van de uitvinding kunnen voorkomen in zowel niet-gesolvateerde als gesolvateerde vormen. De term "solvaat" wordt hierin gebruikt om een molecuulcomplex te beschrijven dat de verbinding van de uitvinding en een stoechiometrische hoeveelheid van één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelmoleculen, bijvoorbeeld ethanol, bevat. De term "hydraat" wordt gebruikt als dat oplosmiddel water is.

Binnen de beschermingsomvang van de uitvinding vallen complexen zoals clathraten, geneesmiddel-gastheer-insluitingscomplexen waarbij, in tegenstelling tot de hiervoor genoemde solvaten, het geneesmiddel en de gastheer aanwezig zijn in stoechiometrische of niet-stoechiometrische hoeveelheden. Ook vallen eronder complexen van het geneesmiddel die twee of meer organische en/of anorganische componenten bevatten die in stoechiometrische of niet-

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

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

De verbindingen van de uitvinding omvatten verbindingen met formule (1) zoals hiervoor omschreven zijn, waaronder alle polymorfe stoffen en kristalvormingen daarvan, voorgeneesmiddelen en isomeren daarvan (waaronder optische, geometrische en tautomere isomeren) zoals hierna omschreven wordt, en met isotopen gemerkte verbindingen met formule (1).

Zoals dat aangeduid is, vallen zogenoemde "voorgeneesmiddelen" van de verbindingen met formule (1) ook binnen de beschermingsomvang van de uitvinding. Aldus kunnen bepaalde derivaten van verbindingen met formule (1) die zelf weinig of geen farmacologische activiteit kunnen hebben, bij toediening aan of op het lichaam, omgezet worden in verbindingen met formule (1) die de gewenste activiteit hebben, bijvoorbeeld door hydrolytische splitsing. Dergelijke derivaten worden aangeduid als "voorgeneesmiddelen". Verdere informatie over het gebruik van voorgeneesmiddelen kan gevonden worden in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi en W. Stella) en "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (red. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Voorgeneesmiddelen volgens de uitvinding kunnen bijvoorbeeld bereid worden door geschikte functionele groepen die in de verbindingen met formule (1) aanwezig zijn, te

vervangen door bepaalde resten die bij ter zake deskundigen bekend zijn als "voor-resten", zoals bijvoorbeeld beschreven is in "Design of Prodrugs" door H. Bundgaard (Elsevier, 1985),

5

Enkele voorbeelden van voorgeneesmiddelen volgens de uitvinding zijn onder andere:

- 10 (i) wanneer de verbinding met formule (1) een functionele carbonzuurgroep (-COOH) bevat, een ester daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij de waterstof van de functionele carbonzuurgroep van de verbinding met formule (1) vervangen is door (C₁-C₈)alkyl;
- 15 (ii) wanneer de verbinding met formule (1) een functionele alcoholgroep (-OH) bevat, een ether daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij de waterstof van de functionele alcoholgroep van de verbinding met formule (1) vervangen is door (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; en
- 20 (iii) wanneer de verbinding met formule (1) een functionele primaire of secundaire aminogroep (-NH₂ of -NHR waarbij R ≠ H) bevat, een amide daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij, zoals het
- 25 geval kan zijn, één of beide waterstoffen van de functionele aminogroep van de verbinding met formule (1) vervangen zijn door (C₁-C₁₀)alkanoyl.

30 Verdere voorbeelden van vervangingsgroepen volgens de voorgaande voorbeelden en voorbeelden van andere voorgeneesmiddeltypen kunnen in de hiervoor genoemde referenties gevonden worden.

35 Bovendien kunnen sommige verbindingen met formule (1) zelf functioneren als voorgeneesmiddelen van andere verbindingen met formule (1).

Ook vallen onder de beschermingsomvang van de uitvinding metabolieten van verbindingen met formule (1), dat wil zeggen verbindingen die *in vivo* gevormd worden na toediening van het geneesmiddel. Enkele voorbeelden van metabolieten volgens de uitvinding zijn onder andere

- (i) wanneer de verbinding met formule (1) een methylgroep bevat, een hydroxymethyl derivaat daarvan ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) wanneer de verbinding met formule (1) een alkoxylgroep bevat, een hydroxy derivaat daarvan ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) wanneer de verbinding met formule (1) een tertiaire aminogroep bevat, een secundair aminoderivaat daarvan ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ of $-\text{NHR}^2$);
- (iv) wanneer de verbinding met formule (1) een secundaire aminogroep bevat, een primair derivaat daarvan ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) wanneer de verbinding met formule (1) een fenylrest bevat, een fenolderivaat daarvan ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); en
- (vi) wanneer de verbinding met formule (1) een amidegroep bevat, een carbonzuur derivaat daarvan ($-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{COOH}$).

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

Onder de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding vallen alle stereoisomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbindingen met formule (1), waaronder verbindingen die meer dan één type isomerie ver-
5 tonen, en mengsels van één of meer daarvan. Ook vallen er-
onder zuuradditie- of basische zouten waarbij het tegenion optisch actief is, bijvoorbeeld *d*-lactaat of *l*-lysine, of racemisch is, bijvoorbeeld *dl*-tartraat of *dl*-arginine.

10 Cis/trans-isomeren kunnen gescheiden worden volgens gebruikelijke technieken die bij ter zake deskundigen welbekend zijn, bijvoorbeeld chromatografie en fractionele kristallisatie.

15 Gebruikelijke technieken voor de bereiding/isolering van afzonderlijke enantiomeren zijn onder andere chirale synthese van een geschikte optisch zuivere voorloper of scheiding in enantiomeren van het racemaat (of het racemaat van een zout of derivaat) met gebruik van bijvoor-
20 beeld chirale hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC).

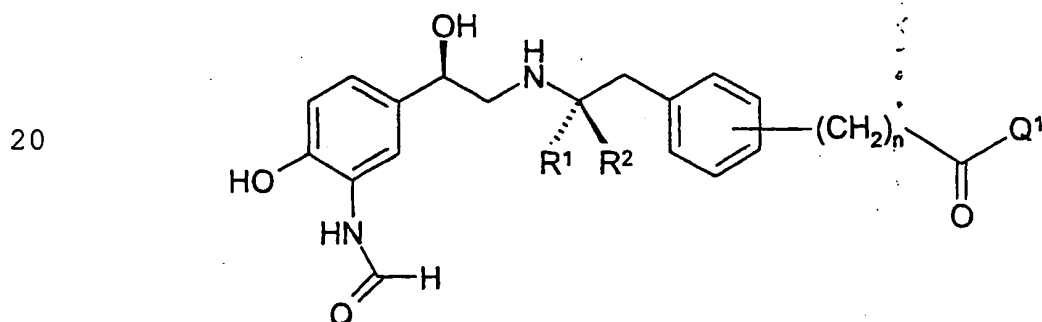
Als andere mogelijkheid kan men het racemaat (of een racemische voorloper) laten reageren met een geschikte optisch actieve verbinding, bijvoorbeeld een alcohol, of, in
25 het geval waarin de verbinding met formule (1) een zure of basische rest bevat, een zuur of base zoals wijnsteenzuur of *l*-fenylethylamine. Het verkregen diastereomere mengsel kan gescheiden worden met chromatografie en/of fractionele kristallisatie en één van de diastereoisomeren of beide
30 kunnen omgezet worden in de overeenkomstige zuivere enantiomeer (enantiomeren) met middelen die bij een ter zake deskundige welbekend zijn.

Chirale verbindingen van de uitvinding (en chirale
35 voorlopers daarvan) kunnen in een aan enantiomeer verrijkte vorm verkregen worden met gebruik van chromatografie, in het algemeen HPLC, op een asymmetrische hars met

een mobiele fase die bestaat uit een koolwaterstof, in het algemeen heptaan of hexaan, die 0 tot 50 vol.% isopropanol, in het algemeen 2% tot 20%, en 0 tot 5 vol.% van een alkylamine, in het algemeen 0,1% diethylamine, bevat. Concentreren van het eluaat verschaft het verrijkte mengsel.

Stereoisomere conglomeraten kunnen gescheiden worden met gebruikelijke technieken die bij ter zake deskundigen bekend zijn - zie bijvoorbeeld "Stereochemistry of Organic Compounds" van E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Volgens één aspect van de onderhavige uitvinding wordt in het algemeen de voorkeur gegeven aan de (R,R)-stereoisomeer met de hierna volgende formule, waarbij R¹ waterstof is en R² C₁-C₄-alkyl is, bij voorkeur methyl, en n en Q¹ zijn zoals hiervoor omschreven is:



De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare met isotopen gemerkte verbindingen met formule (1) waarbij één of meer atomen vervangen zijn door atomen met hetzelfde atoomnummer, maar een atoommassa die, of massagetal dat verschilt van de atoommassa die, of het massagetal dat in de natuur de overhand heeft.

Voorbeelden van isotopen die geschikt zijn voor insluiting in de verbindingen van de uitvinding, zijn onder andere isotopen van waterstof, zoals ²H en ³H, koolstof, zoals ¹¹C, ¹³C en ¹⁴C, chloor, zoals ³⁶Cl, fluor, zoals ¹⁸F, jood, zoals ¹²³I en ¹²⁵I, stikstof, zoals ¹³N en ¹⁵N, zuur-

stof, zoals ^{15}O , ^{17}O en ^{18}O , fosfor, zoals ^{32}P , en zwavel, zoals ^{35}S .

Sommige met isotopen gemerkte verbindingen met formule (1), bijvoorbeeld die welke een radioactief isotoop bevatten, zijn bruikbaar bij onderzoeken van de verdeling van geneesmiddel en/of substraat in weefsel. De radioactieve isotopen tritium, dat wil zeggen ^3H , en koolstof-14, dat wil zeggen ^{14}C , zijn bijzonder bruikbaar voor dit doel gezien hun gemak van opname en handige detectiemiddelen.

Vervanging met zwaardere isotopen zoals deuterium, dat wil zeggen ^2H , kan bepaalde therapeutische voordelen verschaffen die het gevolg zijn van een grotere metabolische stabiliteit, bijvoorbeeld een toegenomen in vivo halfwaarde-tijd of verminderde doseringseisen en vandaar kan er in sommige omstandigheden de voorkeur aan gegeven worden.

Vervanging met isotopen die positronen uitzenden, zoals ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O en ^{13}N , kan bruikbaar zijn bij positron-emissietopografie (PET)-onderzoeken voor het onderzoeken van de bezetting van receptor met substraat.

Met isotopen gemerkte verbindingen met formule (1) kunnen in het algemeen bereid worden met gebruikelijke technieken die bij ter zake deskundigen bekend zijn, of volgens werkwijzen die analoog zijn aan die welke beschreven worden in de begeleidende voorbeelden en bereidingen, met gebruik van een geschikt met isotopen gemerkt reagens in plaats van het niet-gemerkte reagens dat voorheen gebruikt werd.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding zijn onder andere die waarbij het oplosmiddel voor kristallisatie met isotopen gesubstitueerd kan zijn, bijvoorbeeld D_2O , d_6 -aceton, d_6 -DMSO.

De verbindingen met formule (1), hun farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of eruit verkregen vormen zijn waardevolle farmaceutisch actieve verbindingen die geschikt zijn voor de behandeling en preventieve behandeling van talrijke stoornissen waarbij de β 2-receptor betrokken is of waarbij agonisme van deze receptor kan leiden tot voordeel, met name de ziekten van de luchtwegen die al dan niet het gevolg zijn van allergie, maar ook bij de behandeling van andere ziekten zoals, maar niet beperkt tot, die van het centrale zenuwstelsel, voortijdige weeën, congestieve hartinsufficiëntie, depressie, huidziekten met ontstekingsproces en huidziekten als gevolg van allergie, psoriasis, proliferatieve huidziekten, glaucoom, en bij aandoeningen waarbij er een voordeel is in het verlagen van de maagzuurheid, in het bijzonder bij maag- en peptische zweren.

Verbindingen van de uitvinding die bedoeld zijn voor farmaceutisch gebruik, kunnen toegediend worden als kristallijne of amorge producten. Zij kunnen bijvoorbeeld verkregen worden als vaste propfen, poeders of films volgens werkwijzen zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdroging, sproeidroging of droging door verdamping. Droging met microgolven of radiogolflengten kan voor dit doel gebruikt worden.

Zij kunnen afzonderlijk of in combinatie met één of meer andere verbindingen van de uitvinding of in combinatie met één of meer andere geneesmiddelen (of als een eventuele combinatie daarvan) toegediend worden. In het algemeen zullen zij toegediend worden als een preparaat samen met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten. De term "excipiënt" wordt hierin gebruikt om elk bestanddeel te beschrijven dat verschilt van de verbinding(en) van de uitvinding. De keuze van excipiënt zal in hoge mate afhangen van factoren zoals de specifieke toe-

dieningswijze, het effect van de excipiënt op de oplosbaarheid en stabiliteit, en de aard van de doseringsvorm.

5 Farmaceutische preparaten die geschikt zijn voor de afgifte van verbindingen van de onderhavige uitvinding, en werkwijzen voor hun bereiding zullen gemakkelijk duidelijk zijn voor de ter zake deskundigen. Dergelijke preparaten en werkwijzen voor hun bereiding kunnen bijvoorbeeld gevonden worden in "Remington's Pharmaceutical Sciences",
10 19^e uitgave (Mack Publishing Company, 1995).

De verbindingen van de uitvinding kunnen oraal toegediend worden. Orale toediening kan slikken betekenen, zodat de verbinding in het maag-darmkanaal komt, of buccale
15 of sublinguale toediening kan gebruikt worden waardoor de verbinding rechtstreeks van de mond in de bloedbaan komt.

Preparaten die geschikt zijn voor orale toediening, zijn onder andere vaste preparaten zoals tabletten, capsules die deeltjesvormige stoffen, vloeistoffen of poeders
20 bevatten, zuigtabletten (waaronder met vloeistof gevulde), snoepjes, multi- en nano-deeltjesvormige stoffen, gels, vaste oplossing, liposoom, films, eitjes, sprays en vloeibare preparaten.

25

Vloeibare preparaten zijn onder andere suspensies, oplossingen, siropen en elixers. Dergelijke preparaten kunnen als vulmiddelen in zachte of harde capsules gebruikt worden en bevatten in het algemeen een drager, bijvoorbeeld water, ethanol, polyethyleenglycol, propyleenglycol, methylcellulose, of een geschikte olie, en één of
30 meer emulgators en/of suspendeermiddelen. Vloeibare preparaten kunnen ook bereid worden door de reconstitutie van een vaste stof, bijvoorbeeld uit een sachet.

35

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook gebruikt worden bij snel oplopende, snel uit elkaar vallende dose-

ringsvormen zoals die welke beschreven worden in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, van Liang en Chen (2001).

- 5 Voor doseringsvormen van tabletten kan, afhankelijk van de dosis, het geneesmiddel 1 gew.% tot 80 gew.% van de doseringsvorm uitmaken, meer gebruikelijk 5 gew.% tot 60 gew.% van de doseringsvorm. Naast het geneesmiddel bevatten tabletten in het algemeen een desintegreermiddel.
- 10 Voorbeelden van desintegreermiddelen zijn onder andere natriumzetmeelglycolaat, natriumcarboxymethylcellulose, calciumcarboxymethylcellulose, croscarmellose natrium, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methylcellulose, microkristallijn cellulose, met een lagere alkyl gesubstitueerde
- 15 hydroxypropylcellulose, zetmeel, voorgegeleerd zetmeel en natriumalginaat. In het algemeen zal het desintegreermiddel 1 gew.% tot 25 gew.%, bij voorkeur 5 gew.% tot 20 gew.% van de doseringsvorm uitmaken.
- 20 Bindmiddelen worden in het algemeen gebruikt om bindende eigenschappen te verlenen aan een tabletpreparaat. Geschikte bindmiddelen zijn onder andere microkristallijn cellulose, gelatine, suikers, polyethyleenglycol, natuurlijke en synthetische gommen, polyvinylpyrrolidon, voorgegeleerd zetmeel, hydroxypropylcellulose en hydroxypropylmethylcellulose. Tabletten kunnen ook verdunningsmiddelen bevatten, zoals lactose (monohydraat, gesproeidroogd monohydraat, watervrij en dergelijke), mannitol, xylitol, dextrose, saccharose, sorbitol, microkristallijn cellulose,
- 25 zetmeel en tweebasisch calciumfosfaatdihydraat.
- 30

- Tabletten kunnen eventueel ook oppervlakte-actieve middelen, zoals natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80, en glijmiddelen, zoals siliciumdioxide en talk, bevatten. Indien aanwezig kunnen oppervlakte-actieve middelen 0,2 gew.% tot 5 gew.% van het tablet uitmaken en kunnen glijmiddelen 0,2 gew.% tot 1 gew.% van het tablet uitmaken.
- 35

Tabletten bevatten ook in het algemeen smeermiddelen, zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, zinkstearaat, natriumstearyl-fumaraat en mengsels van magnesiumstearaat met natriumlaurylsulfaat. Smeermiddelen maken in het algemeen 0,25 gew.% tot 10 gew.%, bij voorkeur 0,5 gew.% tot 3 gew.% van het tablet uit.

Andere mogelijke bestanddelen zijn onder andere anti-oxidanten, kleurmiddelen, smaakstoffen, conserveringsmiddelen en smaakmaskerende middelen.

Karakteristieke tabletten bevatten tot ongeveer 80% geneesmiddel, ongeveer 10 gew.% tot ongeveer 90 gew.% bindmiddel, ongeveer 0 gew.% tot ongeveer 85 gew.% verdunningsmiddel, ongeveer 2 gew.% tot ongeveer 10 gew.% desintegreermiddel en ongeveer 0,25 gew.% tot ongeveer 10 gew.% smeermiddel.

Mengsels van tabletten kunnen rechtstreeks of met een roller samengeperst worden om tabletten te vormen. Mengsels van tabletten of delen van mengsels kunnen als andere mogelijkheid nat, droog of als smelt gegranuleerd, tot een smelt gestold of geëxtrudeerd worden vóór het tabletteren. Het uiteindelijke preparaat kan één of meer lagen bevatten en kan al dan niet bekleed zijn; het kan zelfs ingekapseld zijn.

De formulering van tabletten wordt besproken in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1, van H. Lieberman en L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Eetbare orale films voor menselijk of veterinair gebruik zijn in het algemeen buigbare in water oplosbare of in water zwelbare doseringsvormen van een dunne film die snel oplosbaar kunnen zijn of aan het slijmvlies kunnen kleven en in het algemeen een verbinding met formule (1), een filmvormend polymeer, een bindmiddel, een oplosmiddel,

een bevochtigingsmiddel, een weekmaker, een stabilisator of emulgator, een middel dat de viscositeit wijzigt, en een oplosmiddel bevatten. Sommige componenten van het preparaat kunnen meer dan één functie verrichten.

5

De verbinding met formule (1) kan in water oplosbaar of onoplosbaar zijn. Een in water oplosbare verbinding vormt in het algemeen 1 gew.% tot 80 gew.%, meer in het algemeen 20 gew.% tot 50 gew.% van de opgeloste stoffen.

10 Minder oplosbare verbindingen kunnen een groter deel van het preparaat uitmaken, in het algemeen tot 88 gew.% van de opgeloste stoffen. Als andere mogelijkheid kan de verbinding met formule (1) de vorm van kralen van meerdere deeltjes hebben.

15

Het filmvormende polymeer kan gekozen worden uit natuurlijke polysacchariden, eiwitten of synthetische hydrocolloïden en is in het algemeen aanwezig in het bereik van 0,01 tot 99 gew.%, meer in het algemeen in het bereik van
20 30 tot 80 gew.%.

Andere mogelijke bestanddelen zijn onder andere anti-oxidanten, kleurmiddelen, smaakstoffen en smaakverhogende middelen, conserveringsmiddelen, speekselstimulerende mid-
25 delen, koelmiddelen, co-oplosmiddelen (waaronder oliën), verzachtende middelen, zwelmiddelen, anti-schuimmiddelen, oppervlakte-actieve middelen en smaakmaskerende middelen.

Films volgens de uitvinding worden in het algemeen
30 bereid door het door verdamping drogen van dunne waterige films die als laag aangebracht zijn op een drager of papier met een aftrekbare ruglaag. Dit kan gedaan worden in een droogoven of droogtunnel, in het algemeen een gecombineerd apparaat om te bekleden en te drogen, of door vries-
35 drogen of vacuüm zuigen.

Vaste preparaten voor orale toediening kunnen geformuleerd worden voor onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, gepulseerde, gereguleerde, 5 doelgericht gestuurde en geprogrammeerde afgifte.

Geschikte preparaten voor gemodificeerde afgifte voor het doel van de uitvinding worden beschreven in Amerikaans octrooischrift no. 6.106.864. Details van andere geschikte 10 afgiftetechnologieën zoals dispersies met hoge energie en osmotische en beklede deeltjes kan men vinden in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, van Verma et al. (2001). Het gebruik van kauwgom om gereguleerde afgifte te verkrijgen wordt beschreven in WO 00/35298.

15

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook rechtstreeks in de bloedbaan, in een spier of in een inwendig orgaan toegediend worden. Geschikte middelen voor parenterale toediening zijn onder andere intraveneuze, intraarteriële, intraperitoneale, intrathecale, intraventriculaire, intra-urethrale, intrasternale, intracraniale, intramusculaire en subcutane middelen. Geschikte inrichtingen voor parenterale toediening zijn onder andere injectoren met een naald (waaronder een micronaald), naaldvrije injectoren en infusietechnieken. 20 25

Parenterale preparaten zijn in het algemeen oplossingen in water die excipiënten kunnen bevatten zoals zouten, koolhydraten en bufferende middelen (bij voorkeur tot 30 een pH van 3 tot 9), maar voor sommige toepassingen kunnen ze op geschiktere wijze geformuleerd worden als een steriele niet-waterige oplossing of als een gedroogde vorm die gebruikt moet worden samen met een geschikte drager zoals steriel, pyrogeenvrij water.

35

De bereiding van parenterale preparaten onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door vriesdroging, kan ge-

makkelijk plaatsvinden met gebruik van standaard farmaceutische technieken die bij ter zake deskundigen welbekend zijn.

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

10 Preparaten voor parenterale toediening kunnen geformuleerd worden voor onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, gepulseerde, gereguleerde, doelgericht gestuurde en geprogrammeerde afgifte. Aldus
15 kunnen verbindingen van de uitvinding geformuleerd worden als een vaste, half-vaste of thixotrope vloeistof voor toediening als een geïmplantéerd depot dat gemodificeerde afgifte van de actieve verbinding verschaft. Voorbeelden van dergelijke preparaten zijn onder andere met geneesmiddel
20 beklede stents en microbolletjes van poly(dl-melk-coglycol)zuur (PGLA).

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook plaatselijk aan de huid of het slijmvlies toegediend worden, dat
25 wil zeggen dermaal of transdermaal. Gebruikelijke preparaten voor dit doel zijn onder andere gels, hydrogels, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, stuifsels, verbandmaterialen, schuimen, films, huidpleisters, wafels, implantaten, sponzen, vezels, zwachtels en micro-emulsies. Liposomen
30 kunnen ook gebruikt worden. Gebruikelijke dragers zijn onder andere alcohol, water, minerale olie, vloeibare paraffine, witte vaseline, glycerine, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Middelen die de doordringing verhogen, kunnen opgenomen worden - zie bijvoorbeeld J. Pharm. Sci.,
35 88 (10), 955-958 van Finnin en Morgan (oktober 1999).

Andere middelen voor plaatselijke toediening zijn onder andere afgifte door elektroporatie, iontoforese, fonoforese, sonoforese en injecteren via een micronaald of zonder naald (bijvoorbeeld Powderject™, Bioject™, enz.).

5

Preparaten voor plaatselijke toediening kunnen geformuleerd worden voor onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, gepulseerde, gereguleerde, 10 doelgericht gestuurde en geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook intranasaal of door inhalatie toegediend worden, in het algemeen in de vorm van een droog poeder (afzonderlijk, als een 15 mengsel, bijvoorbeeld in een droog mengsel met lactose, of als een deeltje van gemengde componenten, bijvoorbeeld gemengd met fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine) uit een inhalator voor droog poeder of als een aërosolspray uit een houder onder druk, pomp, spuitbus, verstuiver (bij 20 voorkeur een verstuiver met gebruik van elektrohydrodynamica om een fijne nevel te produceren), of spuit, met of zonder het gebruik van een geschikt drijfgas, zoals 1,1,1,2-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan. Voor intranasaal gebruik kan het poeder een bio- 25 logisch kleefmiddel bevatten, bijvoorbeeld chitosan of cyclodextrine.

De houder onder druk, pomp, spuitbus, verstuiver of spuit bevat een oplossing of suspensie van de verbinding 30 (verbindingen) van de uitvinding die bijvoorbeeld ethanol, een oplossing van ethanol in water of een geschikt alternatief middel voor het dispergeren, oplosbaar maken of vergroten van de afgifte van het actieve middel, een drijfgas (drijfgassen) als oplosmiddel en een eventueel 35 oppervlakte-actief middel, zoals sorbitantrioleaat, oliezuur of een oligomelkzuur, bevat.

Vóór gebruik in een formulering voor een droog poeder of suspensie wordt het geneesmiddelpoeder gemicroniseerd tot een afmeting die geschikt is voor afgifte door inhalatie (in het algemeen minder dan 5 micron). Dit kan be-
5 werkstelligd worden volgens elke geschikte werkwijze om fijn te malen, zoals malen met een spiraalvormige straal, malen met een straal van een gefluïdiseerd bed, verwerken van een superkritische vloeistof om nanodeeltjes te vormen, homogeniseren onder hoge druk, of sproeidrogen.

10

Capsules (die bijvoorbeeld gemaakt zijn van gelatine of hydroxypropylmethylcellulose), blisters en patronen voor gebruik in een inhalator of insufflator kunnen geformuleerd worden om een poedermengsel van de verbinding van
15 de uitvinding, een geschikte poederbasis, zoals lactose of zetmeel, en een middel dat de prestatie modificeert, zoals l-leucine, mannitol of magnesiumstearaat, te bevatten. De lactose kan watervrij zijn of in de vorm van het monohydraat, bij voorkeur de laatstgenoemde. Andere geschikte
20 excipiënten zijn onder andere dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, saccharose en trehalose.

Een geschikte formulering van een oplossing voor gebruik in een verstuiver met gebruik van elektrohydrodynamica om een fijne nevel te produceren kan 1 µg tot 20 mg
25 van de verbinding van de uitvinding per in werking stellen bevatten en het volume bij in werking stellen kan variëren van 1 µl tot 100 µl. Een gebruikelijk preparaat kan een verbinding met formule (1), propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride bevatten. Alternatieve op-
30 losmiddelen die in plaats van propyleenglycol gebruikt kunnen worden, zijn onder andere glycerol en polyethyleenglycol.

35 Geschikte smaakstoffen, zoals menthol en levomenthol, of zoetstoffen, zoals saccharine of saccharine-natrium, kunnen aan die preparaten van de uitvinding toegevoegd

worden die bedoeld zijn voor toediening door inhalatie/-intranasale toediening.

5 Preparaten voor toediening door inhalatie/intranasale toediening kunnen geformuleerd worden voor onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte met gebruik van bijvoorbeeld PGLA. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, gepulseerde, gereguleerde, doelgericht gestuurde en geprogrammeerde afgifte.

10

In het geval van inhalators voor droog poeder en aërosolen wordt de doseringseenheid bepaald door middel van een klep die een gemeten hoeveelheid afgeeft. Eenheden volgens de uitvinding worden in het algemeen geregeld om
15 een gemeten dosis of "puf" toe te dienen die 0,001 mg tot 10 mg van de verbinding met formule (1) bevat. De totale dagelijkse dosis zal in het algemeen in het bereik 0,001 mg tot 40 mg zijn, welke in één enkele dosis of, gebruikelijker, als gedeelde doses over de dag toegediend kan worden.
20

De verbindingen met formule (1) zijn bijzonder geschikt voor een toediening door inhalatie.

25 De verbindingen van de uitvinding kunnen rectaal of vaginaal toegediend worden, bijvoorbeeld in de vorm van een zetpil, pessarium of klysma. Cacaoboter is een traditionele zetpilbasis, maar verschillende alternatieven kunnen gebruikt worden naar gelang ze geschikt zijn.

30

Preparaten voor rectale/vaginale toediening kunnen geformuleerd worden voor onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, gepulseerde, gereguleerde,
35 de, doelgericht gestuurde en geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook rechtstreeks aan het oog of oor toegediend worden, in het algemeen in de vorm van druppels van een gemicroniseerde suspensie of oplossing in een isotone, op pH ingestelde, steriele zoutoplossing. Andere preparaten die geschikt zijn voor toediening aan oog en oor, zijn onder andere zalven, biologisch afbreekbare (bijvoorbeeld absorbeerbare gelsponzen, collageen) en niet-biologisch afbreekbare (bijvoorbeeld siliconen) implantaten, wafels, lenzen en deeltjesvormige of blaasjes vormende systemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer, zoals verknoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een cellulosepolymeer, bijvoorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose of methylcellulose, of een heteropolysaccharidepolymeer, bijvoorbeeld gelangom, kan samen met een conserveringsmiddel, zoals benzalkoniumchloride, opgenomen worden. Dergelijke preparaten kunnen ook afgegeven worden door iontoforese.

Preparaten voor toediening aan oog en oor kunnen geformuleerd worden voor onmiddellijke afgifte en/of gemodificeerde afgifte. Preparaten voor gemodificeerde afgifte omvatten vertraagde, langdurige, gepulseerde, gereguleerde, doelgericht gestuurde of geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen van de uitvinding kunnen gecombineerd worden met oplosbare macromoleculaire eenheden, zoals cyclodextrine en geschikte derivaten daarvan of polyethyleenglycolbevattende polymeren, om hun oplosbaarheid, snelheid van oplossen, maskeren van smaak, biologische beschikbaarheid en/of stabiliteit te verbeteren voor gebruik bij één van de hiervoor genoemde wijzen van toediening.

Geneesmiddel-cyclodextrine-complexen zijn bijvoorbeeld in het algemeen bruikbaar gebleken voor de meeste doseringsvormen en toedieningsroutes. Zowel insluitings- als niet-insluitingscomplexen kunnen gebruikt worden. Als

een alternatief voor directe complexvorming met het geneesmiddel kan het cyclodextrine gebruikt worden als een hulptoevoegsel, dat wil zeggen als een drager, verdunningsmiddel of oplosbaarmakende stof. Het meest algemeen
5 gebruikt voor deze doelen zijn alfa-, bèta- en gamma-cyclodextrinen, waarvan voorbeelden gevonden kunnen worden in de internationale octrooiaanvragen no.'s WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148.

10 Voor zover het wenselijk kan zijn om een combinatie van actieve verbindingen toe te dienen, bijvoorbeeld om een specifieke ziekte of aandoening te behandelen, valt het binnen de beschermingsomvang van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische preparaten, waar-
15 van ten minste één een verbinding volgens de uitvinding bevat, op geschikte wijze samengevoegd kunnen worden in de vorm van een kit die geschikt is voor toediening samen met de preparaten.

20 Aldus bevat de kit van de uitvinding twee of meer afzonderlijke farmaceutische preparaten, waarvan ten minste één een verbinding met formule (1) volgens de uitvinding bevat, en middelen voor het afzonderlijk bewaren van die preparaten, zoals een houder, gedeelde fles of gedeeld fo-
25 liepakket. Een voorbeeld van een dergelijke kit is de bekende blisterverpakking die gebruikt wordt voor het verpakken van tabletten, capsules en dergelijke.

De kit van de uitvinding is bijzonder geschikt voor
30 het toedienen van verschillende doseringsvormen, bijvoorbeeld parenteraal, voor het toedienen van de afzonderlijke preparaten met verschillende doseringstussenpozen, of voor het titreren van de afzonderlijke preparaten tegen elkaar. Om flexibiliteit te bevorderen bevat de kit in het alge-
35 meen instructies voor toediening en kan verschaft worden met een zogenoemde geheugenhulp.

Voor toediening aan menselijke patiënten is de totale dagelijkse dosis van de verbindingen van de uitvinding in het algemeen in het bereik 0,001 mg tot 5000 mg afhankelijk natuurlijk van de wijze van toediening. Een intraveneuze dagelijkse dosis kan bijvoorbeeld slechts 0,001 mg tot 40 mg vereisen. De totale dagelijkse dosis kan toegediend worden in één enkele dosis of gedeelde doses en kan, naar het oordeel van de arts, buiten het gebruikelijke bereik dat hierin gegeven wordt, vallen.

10

Deze doseringen zijn gebaseerd op een gemiddelde menselijke patiënt met een gewicht van ongeveer 65 tot 70 kg. De arts zal gemakkelijk doses kunnen bepalen voor patiënten van wie het gewicht buiten dit bereik valt, zoals kinderen en bejaarden.

15

Om twijfel te vermijden omvatten verwijzingen hierin naar "behandeling" verwijzingen naar genezende, pijnstillende en preventieve behandeling.

20

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding kunnen de verbindingen met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, daaruit verkregen vormen of mengsels daarvan ook gebruikt worden als een combinatie met één of meer extra therapeutische middelen om samen toegediend te worden aan een patiënt om een specifiek gewenst therapeutisch eindresultaat te verkrijgen, zoals de behandeling van pathofysiologisch relevante ziekteprocessen waaronder, maar niet beperkt tot, (i) bronchoconstrictie, (ii) ontsteking, (iii) allergie, (iv) weefselvernietiging, (v) tekenen en symptomen zoals ademnood, hoesten. Het tweede en meer extra therapeutische middelen kunnen ook een verbinding met de formule (1), of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, daarvan afkomstige vormen of mengsels daarvan zijn, of één of meer β 2-agonisten die in het vakgebied bekend zijn. Meer in het algemeen zullen het

25

30

35

tweede en meer therapeutische middelen gekozen worden uit een verschillende klasse van therapeutische middelen.

Zoals hierin gebruikt wordt, is het de bedoeling dat de termen "toediening samen met", "toegediend samen met" en "in combinatie met", die betrekking hebben op de verbindingen met formule (1) en één of meer andere therapeutische middelen, het volgende betekenen en daarop betrekking hebben en dat omvatten:

10

- gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van een verbinding (verbindingen) met formule (1) en een therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke componenten samen geformuleerd worden in één enkele doseringsvorm die die componenten op vrijwel hetzelfde tijdstip aan die patiënt afgeeft,

15

20

- vrijwel gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van een verbinding (verbindingen) met formule (1) en een therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke componenten apart van elkaar geformuleerd worden in afzonderlijke doseringsvormen die op vrijwel hetzelfde tijdstip door die patiënt ingenomen worden, waarna die componenten op vrijwel hetzelfde tijdstip aan die patiënt afgegeven worden,

25

30

- opeenvolgende toediening van een dergelijke combinatie van een verbinding (verbindingen) met formule (1) en een therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke componenten apart van elkaar geformuleerd worden in afzonderlijke doseringsvormen die op opeenvolgende tijdstippen door die

35

patiënt ingenomen worden met een significante tussenpoos tussen elke toediening, waarna die componenten op hoofdzakelijk verschillende tijdstippen aan die patiënt afgegeven worden; en

5

- opeenvolgende toediening van een dergelijke combinatie van een verbinding (verbindingen) met formule (1) en een therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke componenten samen geformuleerd worden in één enkele doseringsvorm die die componenten op een gereguleerde wijze afgeeft, waarna zij gelijktijdig, opeenvolgend en/of overlappend op hetzelfde tijdstip en/of verschillende tijdstippen aan die patiënt toegediend worden,

15

waarbij elk deel toegediend kan worden volgens dezelfde of een andere route.

20

Geschikte voorbeelden van andere therapeutische middelen die gebruikt kunnen worden in combinatie met de verbinding (verbindingen) met formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, daaruit verkregen vormen of mengsels daarvan, zijn onder andere, maar zijn op geen enkele wijze beperkt tot:

25

- (a) 5-lipoxygenaseremmers (5-LO-remmers) of antagonisten van 5-lipoxygenase-activerend eiwit (FLAP),
- (b) leukotrieen-antagonisten (LTRA's) waaronder antagonisten van LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 en LTE_4 ,
- 30 (c) histamine-receptorantagonisten waaronder H_1 - en H_3 -antagonisten,
- (d) α_1 - en α_2 -adrenoceptoragonist-vasoconstrictor-sympathomimetische middelen voor gebruik als decongestivum,
- 35 (e) muscarine M_3 -receptorantagonisten of anticholinerge middelen,

- (f) PDE-remmers, bijvoorbeeld PDE3-, PDE4- en PDE5-remmers,
- (g) theofylline,
- (h) natriumcromoglycaat,
- 5 (i) COX-remmers, zowel niet-selectieve als selectieve COX-1- of COX-2-remmers (NSAID's),
- (j) orale en geïnhalerde glucocorticosteroiden,
- (k) monoklonale antilichamen die actief zijn tegen endogene ontstekingsentiteiten,
- 10 (l) middelen tegen tumornecrosefactor (anti-TNF- α -middelen),
- (m) adhesiemolecuulremmers waaronder VLA-4-antagonisten,
- (n) kinine-B₁- en -B₂-receptorantagonisten,
- (o) immunosuppressieve middelen,
- 15 (p) remmers van matrixmetalloproteasen (MMP's),
- (q) tachykinine NK₁-, NK₂- en NK₃-receptorantagonisten,
- (r) elastaseremmers,
- (s) adenosine A2a-receptorantagonisten,
- (t) remmers van urokinase,
- 20 (u) verbindingen die inwerken op dopaminereceptoren, bijvoorbeeld D2-agonisten,
- (v) modulators van de NF κ B-route, bijvoorbeeld IKK-remmers,
- (w) modulators van de cytokinesignalerende routes, zoals
- 25 p38 MAP-kinase- of syk-kinase,
- (x) middelen die geclassificeerd kunnen worden als mucolytica of antitussiva,
- (y) antibiotica,
- (z) HDAC-remmers, en,
- 30 (aa) PI3-kinaseremmers.

Volgens de onderhavige uitvinding wordt de voorkeur gegeven aan combinatie van de verbindingen met formule (1) met:

- 35 - H3-antagonisten,
- muscarine M3-receptorantagonisten,
- PDE4-remmers,

- glucocorticosteroiden,
- adenosine A2a-receptoragonisten,
- modulatoren van cytokinesignalerende routes, zoals p38 MAP-kinase of syk-kinase, of,
- 5 - leukotrieen-antagonisten (LTRA's) waaronder antag-
nisten van LTB₄, LTC₄, LTD₄ en LTE₄.

Volgens de onderhavige uitvinding wordt verder de
voorkeur gegeven aan combinatie van de verbindingen met
10 formule (1) met:

- glucocorticosteroiden, met name geïnhaleerde
glucocorticosteroiden met verminderde syste-
mische bijwerkingen, waaronder prednison, predn-
15 isolon, flunisolide, triamcinolonacetonide, be-
clomethasondipropionaat, budesonide, fluticason-
propionaat, ciclesonide en mometasonfuroaat, of
- muscarine M3-receptorantagonisten of anticholi-
20 nerge middelen waaronder met name ipratropium-
zouten, namelijk bromide, tiotropiumzouten, na-
melijk bromide, oxitropiumzouten, namelijk bro-
mide, perenzepine en telenzepine.

25 Het moet begrepen worden dat alle verwijzingen hierin
naar behandeling genezende, pijnstillende en preventieve
behandeling omvatten. De beschrijving die volgt, heeft be-
trekking op de therapeutische toepassingen waaraan de ver-
bindingen met formule (1) onderworpen kunnen worden.

30

De verbindingen met formule (1) hebben het vermogen
om te reageren met de β 2-receptor en hebben daardoor een
breed bereik van therapeutische toepassingen, zoals ver-
derop beschreven wordt, vanwege de essentiële rol die de
35 β 2-receptor speelt in de fysiologie van alle zoogdieren.

Daarom heeft een volgend aspect van de onderhavige uitvinding betrekking op de verbindingen met formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, daaruit verkregen vormen of mengsels daarvan, voor gebruik bij de behandeling van ziekten, stoornissen en aandoeningen waarbij de β 2-receptor betrokken is. Meer specifiek heeft de onderhavige uitvinding ook betrekking op de verbindingen met formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, daaruit verkregen vormen of mengsels daarvan, voor gebruik bij de behandeling van ziekten, stoornissen en aandoeningen die gekozen worden uit de groep die bestaat uit:

- astma van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name astma die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit atopische astma, niet-atopische astma, allergische astma, atopische bronchiale door IgE gemedieerde astma, bronchiale astma, essentiële astma, echte astma, intrinsieke astma die veroorzaakt wordt door pathofysiologische storingen, extrinsieke astma die veroorzaakt wordt door omgevingsfactoren, essentiële astma van onbekende of onduidelijke oorzaak, niet-atopische astma, bronchitische astma, emfysemateuze astma, door inspanning geïnduceerde astma, door allergen geïnduceerde astma, door koude lucht geïnduceerde astma, beroepsastma, astma door infectie die veroorzaakt wordt door bacteriële infectie, schimmelinfectie, protozoaire of virale infectie, niet-allergische astma, beginnende astma, kortademigheidssyndroom bij kinderen en bronchiolitis,
- chronische of acute bronchoconstrictie, chronische bronchitis, obstructie van de kleine luchtwegen en emfyseem,

- 5

10

15

• obstructieve luchtwegziekten of ontstekingsziekten van de luchtwegen van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name een obstructieve luchtwegziekte of ontstekingsziekte van de luchtwegen die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit chronische eosinofiele pneumonie, chronische obstructieve longziekte (COPD), COPD die chronische bronchitis, longemfyseem of dyspnoe omvat, al dan niet geassocieerd met COPD, COPD die gekenmerkt wordt door irreversibele, progressieve obstructie van de luchtwegen, ademnoodsyndroom bij volwassenen (ARDS), verergering van hyperreactiviteit van de luchtwegen als gevolg van andere behandeling met geneesmiddelen en ziekte van de luchtwegen die geassocieerd is met longhypertensie,
- 20

25

• bronchitis van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name bronchitis die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit acute bronchitis, acute laryngotracheale bronchitis, arachidische bronchitis, catarrhale bronchitis, bronchitis crouposa, droge bronchitis, infectieuze astmatische bronchitis, productieve bronchitis, bronchitis door stafylokokken of streptokokken en vesiculaire bronchitis,
- acuut longletsel,
- 30

35

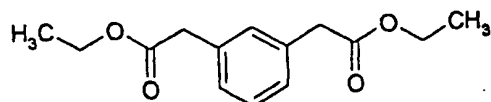
• bronchiëctasie van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name bronchiëctasie die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit cilindrische bronchiëctasie, zakvormige bronchiëctasie, fusiforme bronchiëctasie, capillaire bronchiëctasie, cystische bronchiëctasie, droge bronchiëctasie en folliculaire bronchiëctasie.

Nog een volgend aspect van de onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op het gebruik van de verbindingen met formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, daaruit verkregen vormen of mengsels daarvan, 5 voor de bereiding van een geneesmiddel dat de activiteit van een β 2-agonist heeft. Met name heeft de onderhavige uitvinding betrekking op het gebruik van de verbindingen met formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, daaruit verkregen vormen of mengsels daarvan, 10 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van door β 2 gemedieerde ziekten en/of aandoeningen, met name de ziekten en/of aandoeningen die hiervoor vermeld zijn.

15 Als gevolg daarvan verschaft de onderhavige uitvinding een bijzonder interessante werkwijze om een zoogdier, inclusief een mens, te behandelen met een doeltreffende hoeveelheid van een verbinding met formule (1), of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, daaruit verkregen 20 vorm of mengsel daarvan. Juister verschaft de onderhavige uitvinding een bijzonder interessante werkwijze voor de behandeling van door een β 2 gemedieerde ziekten en/of aandoeningen bij een zoogdier, inclusief een mens, met name de ziekten en/of aandoeningen die hiervoor vermeld zijn, 25 die het toedienen aan dat zoogdier omvat van een effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule (1), de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan en/of eruit verkregen vormen.

30 De volgende voorbeelden illustreren de bereiding van de verbindingen met de formule (1):

Bereiding 1: (3-ethoxycarbonylmethylfenyl)azijnzuur-ethylester



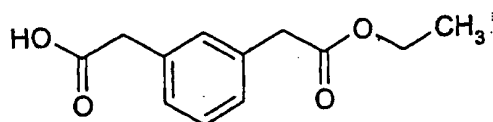
5

2,2'-(1,3-fenyleen)diaziijnzuur (10,0 g, 51 mmol) werd opgelost in ethanol (100 ml) en de oplossing werd druppels-
 10 gewijs behandeld met acetylchloride (2,5 ml). Het reactiemengsel werd 18 uur bij refluxtemperatuur geroerd, voordat men het liet afkoelen en het onder vacuüm geconcentreerd werd. Het residu werd opgenomen in ethylacetaat (100 ml) en geëxtraheerd met een oplossing van natriumbicarbonaat
 15 (3 x 50 ml) en pekkel (3 x 50 ml). De organische fase werd gedroogd (MgSO₄), onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd fijngemaakt met pentaan met als opbrengst het product (11,8 g).

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,31 (6H, t), 3,65 (4H, s), 4,20
 20 (4H, q), 7,24-7,36 (4H, m);
 LRMS ESI m/z 251 [M+H]⁺

Bereiding 2: (3-ethoxycarbonylmethylfenyl)azijnzuur

25



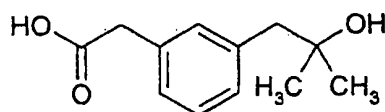
Een oplossing van preparaat 1 (44,3 g, 177 mmol) en 2,2'-
 30 (1,3-fenyleen)diaziijnzuur (59,2 g, 308 mmol) in ethanol (24 ml) en dioxaan (290 ml) werd druppelsgewijs behandeld met zoutzuur (12 M, 4,9 ml, 58,8 mmol). Het reactiemengsel werd 18 uur bij refluxtemperatuur geroerd voordat men het liet afkoelen en het tot een klein volume geconcentreerd
 35 werd. Het reactiemengsel werd verdund met tolueen (125 ml) en de verkregen slurrie werd gefiltreerd. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd opge-

nomen in water en basisch gemaakt met natriumbicarbonaat totdat de pH neutraal was. Het mengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml) en de organische laag werd afgescheiden en gewassen met een oplossing van natriumbicarbonaat (5 x 30 ml) en pekkel (50 ml). De samengevoegde waterige extracten werden aangezuurd tot pH 3 met 6 M zoutzuur en geëxtraheerd met diethylether (3 x 30 ml). De organische extracten werden samengevoegd, gedroogd (MgSO₄) en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd fijngemaakt met pentaan met als opbrengst een kleurloze vaste stof (10,8 g).

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,25 (3H, t), 3,60 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,15 (2H, q), 7,18-7,32 (4H, m);

LRMS ESI m/z 245 [M+Na]⁺

Bereiding 3: [3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]azijnzuur



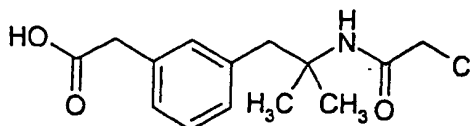
Methylmagnesiumchloride (51 ml van een 3 M oplossing in tetrahydrofuran, 153 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van het preparaat 2 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) in tetrahydrofuran (300 ml) bij 0°C onder stikstof. Men liet het reactiemengsel een nacht opwarmen tot kamertemperatuur met de vorming van een dik wit precipitaat en vervolgens werden voorzichtig water (50 ml) en 2 N zoutzuur (80 ml) toegevoegd. De waterlaag werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 300 ml) en de samengevoegde organische extracten werden gewassen met pekkel (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd met als opbrengst de titelverbinding als een goudkleurige olie (11,2 g).

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m);

LRMS ESI m/z 209 [M+H]⁺

Bereiding 4: (3-(2-[(chloroacetyl)amino]-2-methylpropyl)fenyl)azijnzuur

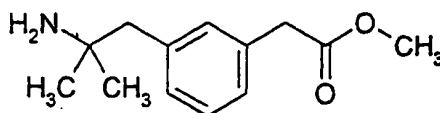
5



2-Chlooracetonitril (8,8 ml, 140 mmol) werd toegevoegd aan
 10 een oplossing van preparaat 3 (16,0 g, 70 mmol) in azijn-
 zuur (33 ml) en het werd afgekoeld tot 0°C. De verkregen
 oplossing werd behandeld met geconcentreerd zwavelzuur (33
 ml) en men liet geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur.
 Na 4 uur werd het reactiemengsel op ijs geschonken en ba-
 15 sisch gemaakt met vast natriumcarbonaat. De oplossing werd
 geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 500 ml) en de samenge-
 voegde organische extracten werden gedroogd (MgSO₄) en on-
 der vacuüm geconcentreerd met als opbrengst het titelpro-
 duct als een kleurloze vaste stof (19,0 g).

20 ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,36 (6H, s), 3,02 (2H, s), 3,62
 (2H, s), 3,95 (2H, s), 6,19 (1H, m), 7,06-7,31 (4H, m);
 LRMS ESI m/z 282 [M-H]⁻

**Bereiding 5: [3-(2-amino-2-methylpropyl)fenyl]azijn-
 25 zuur-methylester**



30

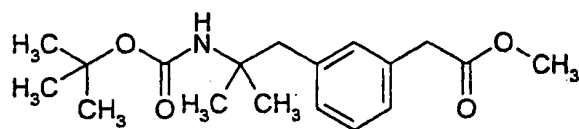
Een oplossing van preparaat 4 (5,1 g, 18 mmol), thiourea
 (1,6 g, 21 mmol) en azijnzuur (18 ml) in ethanol (80 ml)
 werd 16 uur onder een stikstofatmosfeer tot refluxtempera-
 tuur verwarmd. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot
 35 kamertemperatuur en het werd gefiltreerd en het filtraat
 werd onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd opgelost
 in ethanol (150 ml), verzadigd met waterstofchloridegas en

de verkregen oplossing werd 16 uur tot refluxtemperatuur verwarmd. Het mengsel werd onder vacuüm geconcentreerd en ethylacetaat (200 ml) en een 5% oplossing van natriumcarbonaat in water (200 ml) werden toegevoegd. De organische fase werd gewassen met pekkel (100 ml), gedroogd (MgSO_4) en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd met een sterke kationenwisselaarshars (methanol en vervolgens een 2 M oplossing van ammoniak in methanol) met als opbrengst een gele olie (2,68 g).

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

LRMS ESI m/z 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 6: [3-(2-t-butoxycarbonylamino-2-methylpropyl)fenyl]azijnzuur-methylester



20

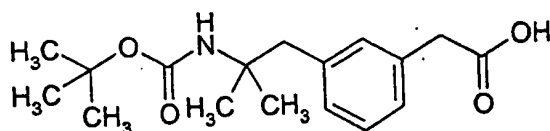
Een oplossing van di-t-butyldicarboxylaat (8,19 g, 38,0 mmol) in dichloormethaan (40 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van preparaat 5 (8,4 g, 38,0 mmol) en triethylamine (5,2 ml, 38,0 mmol) in dichloormethaan (60 ml) bij 0 - 5°C. Men liet het mengsel opwarmen tot kamertemperatuur en het werd een nacht geroerd. Het oplosmiddel werd verwijderd en het residu werd behandeld met een oplossing van natriumcarbonaat en geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 30 ml). De samengevoegde organische lagen werden gewassen met pekkel (3 x 20 ml) en gedroogd (Na_2SO_4). Het product werd gezuiverd met chromatografie (0 - 80% ethylacetaat in hexaan) met als opbrengst een kleurloze olie die opgelost werd in diethylether (x 3) en ingedampt werd (10,1 g).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,26 (6H, s), 1,46 (9H, s), 2,97 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,26 (1H, bs), 7,05-7,07 (2H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m);

LRMS ESI m/z 344 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Bereiding 7: [3-(2-t-butoxycarbonylamino-2-methyl-propyl)fenyl]azijnzuur

5

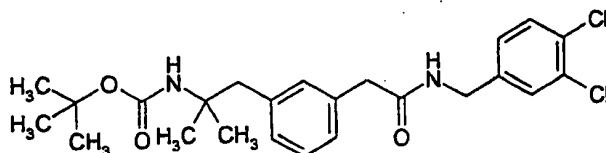


Preparaat 6 (7,45 g, 23,0 mmol), natriumhydroxideoplossing
 10 (5 M, 4,6 ml, 115 mmol), dioxaan (30 ml) en water (8 ml)
 werden 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmid-
 del werd verwijderd en het materiaal werd opgelost in wa-
 ter, afgekoeld en aangezuurd tot pH 3 met zoutzuur (2 M).
 Het product werd geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 30 ml)
 15 en de organische extracten werden gewassen met pekkel (3 x
 30 ml) en gedroogd (Na₂SO₄). De verkregen olie werd opge-
 lost in diethylether en ingedampt met als opbrengst een
 kleurloos gom (7,0 g).

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,23 (6H, s), 1,48 (9H, s), 2,96
 20 (2H, s), 3,57 (2H, s), 7,04-7,06 (2H, m), 7,11-7,13 (1H,
 m), 7,18-7,22 (1H, m);
 LRMS APCI m/z 308 [M+H]⁺

**Bereiding 8: (2-{3-[(3,4-dichloorbenzylcarbamoyl)-
 25 methyl]fenyl}-1,1-dimethyl-ethyl)carbamidezuur-t-
 butylester**

30



3,4-Dichloorbenzylamine (1,30 ml, 9,76 mmol) werd toege-
 voegd aan een oplossing van preparaat 7 (3,00 g, 9,76
 mmol), hydroxybenzotriazoolhydraat (1,50 g, 9,76 mmol), 1-
 35 (3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride
 (1,87 g, 9,76 mmol) en triethylamine (4,07 ml, 11,2 mmol)
 en de verkregen oplossing werd 18 uur bij kamertemperatuur

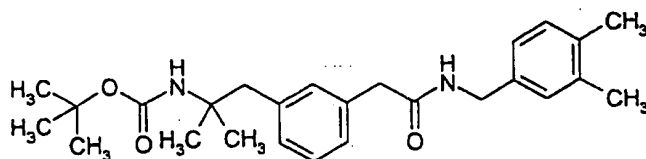
geroerd. Het oplosmiddel werd verwijderd en het ruwe materiaal werd opgenomen in ethylacetaat (50 ml) en gewassen met water (30 ml), een oplossing van natriumcarbonaat (2 x 30 ml), pekkel (30 ml), zoutzuur (0,5 M, 2 x 30 ml) en pekkel (30 ml) en vervolgens gedroogd (Na₂SO₄). De verkregen witte vaste stof werd fijngemaakt met diethylether (3,1 g).

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,45 (9H, s), 2,97 (2H, s), 3,62 (2H, s), 4,22 (1H, bs), 4,34 (2H, d), 5,78 (1H, bs), 6,99-7,01 (1H, dd), 7,04 (1H, s), 7,07-7,09 (1H, d), 7,12-7,14 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,32 (1H, d);

LRMS APCI m/z 465 [M+H]⁺

15 **Bereiding 9:** (2-{3-[(3,4-dimethylbenzylcarbamoyl)-methyl]fenyl}-1,1-dimethyl-ethyl)carbamidezuur-t-butylester

20



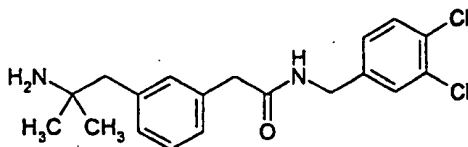
Werd bereid met gebruik van het zuur van bereiding 7 en de werkwijze die beschreven is voor bereiding 8, en 3,4-dimethylbenzylamine.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,19 (6H, s), 1,46 (9H, s), 2,20 (6H, d), 2,95 (2H, s), 3,59 (2H, s), 4,15 (1H, bs), 4,32 (2H, d), 5,59 (1H, bs), 6,86-6,93 (2H, m), 7,02-7,06 (3H, m), 7,13-7,15 (1H, d), 7,23-7,27 (1H, m);

30 LRMS APCI m/z 425 [M+H]⁺

Bereiding 10: 2-[3-(2-amino-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3,4-dichloorbenzyl)aceetamide

5



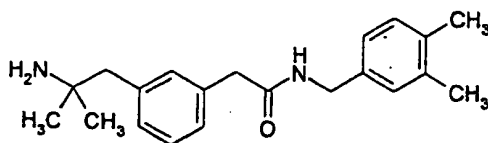
Preparaat 8 (3,0 g, 6,50 mmol) in dioxaan (5 ml) werd behandeld met waterstofchloride (4 M in dioxaan, 20 ml) en men liet de verkregen oplossing 18 uur bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd verwijderd en de verbinding werd opnieuw opgelost in methanol (x 2) en ingedampt, vervolgens werd de verkregen gom gesuspenseerd in diethylether (x 2) en ingedampt met als opbrengst een witte vaste stof (2,7 g). smpt (ethylacetaat-methanol) 214-216 (ontl.) °C.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,33 (6H, s), 2,90 (2H, s), 3,59 (2H, s), 4,35 (2H, s), 7,13-7,19 (3H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,42 (1H, d);

20 LRMS ESI m/z 365 [M+H]⁺

Bereiding 11: 2-[3-(2-amino-2-methylpropyl)fenyl]-N-(3,4-dimethylbenzyl)aceetamide

25

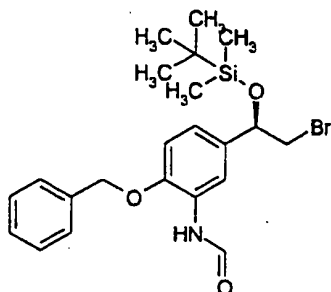


30 Werd bereid met gebruik van het amide van bereiding 9 en de werkwijze die beschreven is voor bereiding 10.

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,32 (6H, s), 2,21 (6H, s), 2,89 (2H, s), 3,56 (2H, s), 4,29 (2H, s), 6,95-7,05 (3H, m), 7,14-7,16 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,31-7,35 (1H, m);

LRMS ESI m/z 325 [M+H]⁺

Bereiding 12: N-{2-benzyloxy-5-[(1R)-2-broom-1-(t-butyldimethylsilanyloxy)ethyl]fenyl}formamide



Aan een oplossing van N-[2-benzyloxy-5-(2-broom-1-hydroxyethyl)fenyl]formamide (Organic Process Research and Development 1998, 2, 96-99) (4,12 g, 11,8 mmol) in N,N-dimethylformamide (25 ml) bij kamertemperatuur onder N₂ werden t-butyldimethylsilylchloride (3,50 g, 23,2 mmol), imidazool (1,90 g, 27,9 mmol) en 4-(dimethylamino)pyridine (40 mg, 330 µmol) toegevoegd. De verkregen oplossing werd een nacht bij kamertemperatuur geroerd, het oplosmiddel werd verwijderd en het product werd opgenomen in ethylacetaat (70 ml). De organische fase werd gewassen met water (100 ml) en de waterlaag werd geëxtraheerd met ethylacetaat (20 ml). De samengevoegde organische extracten werden gewassen met zoutzuur (2 M, 50 ml), pekkel (100 ml) en gedroogd (MgSO₄). Het ruwe materiaal werd gezuiverd met chromatografie (5 - 25% ethylacetaat in pentaan) met als opbrengst een kleurloze olie (5,7 g).

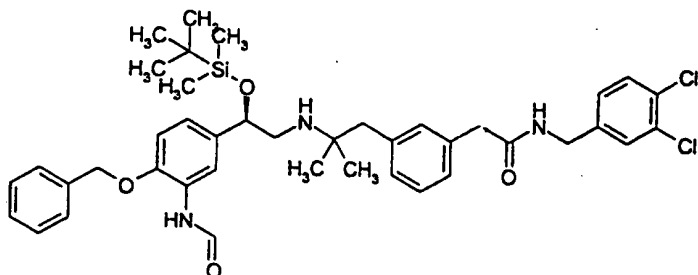
¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: -0,08 tot -0,05 (3H, m), 0,09-0,11 (3H, s), 0,89-0,90 (9H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 3,78-3,84 (1H, m), 5,06-5,11 (2H, m), 6,90-6,97 (1H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 7,24 (m), 7,36-7,43 (5H, m), 7,67-7,78 (m), 7,88 (d), 8,74 (d);

LRMS APCI m/z 464/466 [M+H]⁺

Bereiding 13: 2-(3-{2-[(2R)-2-(4-benzyloxy-3-formylamino-fenyl)-2-(t-butyl-dimethylsilanyloxy)ethylamino]-2-methyl-propyl}fenyl)-N-(3,4-dichloorbenzyl)aceetamide

5

10



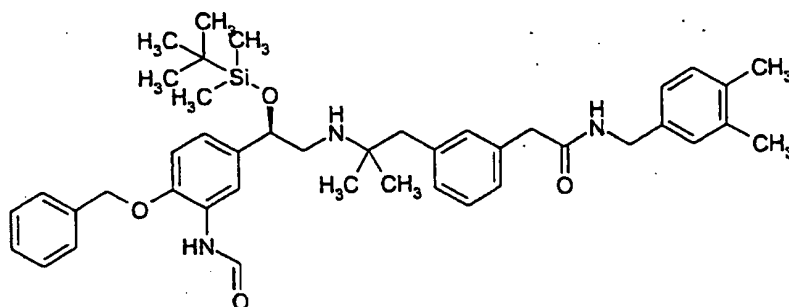
Preparaat 12 (500 mg, 1,08 mmol) en preparaat 10 (780 mg, 216 mmol) werden verwarmd en 24 uur bij 90°C geroerd. Na afkoelen werd het materiaal opgelost in methanol en ingedampt, werd het materiaal gesuspenseerd in diethylether en werd het precipitaat afgefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt en het materiaal werd gezuiverd met chromatografie (0 - 5% methanol in dichloormethaan) en vervolgens gesuspenseerd in diethylether (x 3) en ingedampt met als opbrengst een schuim (425 mg).

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: -0,20 tot -0,18 (3H, m), -0,04 tot 0,00 (3H, m), 0,78-0,81 (9H, m), 1,01-1,03 (3H, m), 1,05 (3H, bs), 2,62-2,74 (3H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,52 (2H, d), 4,31 (2H, s), 4,68-4,71 (1H, m), 5,17-5,19 (2H, m), 7,00-7,23 (7H, m), 7,29-7,41 (5H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 8,57 (s);

LRMS ESI m/z 748 [M+H]⁺;

HRMS C₄₁H₅₁Cl₂N₃O₄Si 748,3099 [M+H]⁺, gevonden 748,3066.

Bereiding 14: 2-(3-{2-[(2R)-2-(4-benzyloxy-3-formylamino-phenyl)-2-(t-butyl-dimethylsilanyloxy)ethylamino]-2-methyl-propyl}phenyl)-N-(3,4-dimethylbenzyl)aceetamide



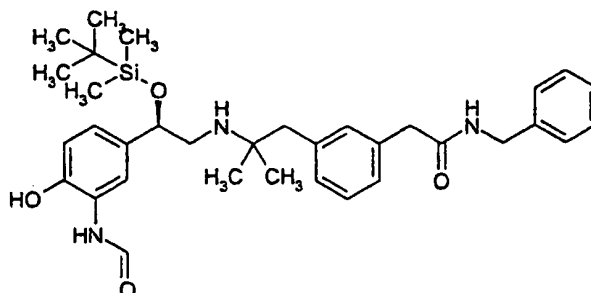
Werd bereid met gebruik van het amide van bereiding 13, het bromide van bereiding 12 en de werkwijze die beschreven is voor bereiding 11.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,17, -0,16 (3H, 2 x s), -0,05 tot 0,01 (3H, m), 0,78-0,82 (9H, m), 0,97-1,01 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,56-2,90 (4H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 4,28-4,35 (2H, m), 4,67-4,74 (1H, m), 5,06-5,09 (2H, m), 5,58-5,62 en 5,99-6,03 (1H, m), 6,87-7,25 (9H, m), 7,35-7,44 (5H, m), 7,68-7,79 (1H, m), 8,30 (d), 8,43 (d), 8,71 (s), 8,74 (s);

LRMS ESI m/z 748 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ 708,4191 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gevonden 708,4156.

Bereiding 15: N-benzyl-2-(3-{2-[(2R)-2-(t-butyl-dimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}phenyl)aceetamide



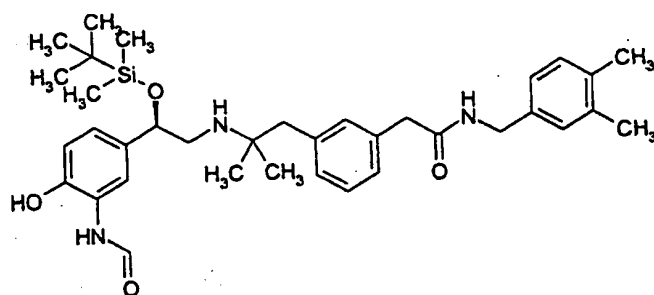
Preparaat 13 (100 mg, 134 μmol) en palladium-op-kool (10%, 20 mg) in methanol (10 ml) werden gedurende 6 uur gehydrogeneerd bij 50 psi/kamertemperatuur. Het mengsel werd gefiltreerd via een "filterhulpstof" en het oplosmiddel werd verwijderd. Het materiaal werd gesuspendeerd in een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat en geëxtraheerd met ethylacetaat (30 ml). De organische laag werd gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat, pekkel (2 x ml) en gedroogd (Na_2SO_4). Het verkregen materiaal werd gesuspendeerd in diethylether (x 3) en ingedampt met als opbrengst een film (24 mg).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : -0,19 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,79 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,62-2,89 (4H, m), 3,48-3,56 (2H, dd), 4,35 (2H, s), 4,61 (1H, bs), 4,69-4,72 (1H, m), 5,17-5,19 (2H, m), 6,79-6,85 (1H, m), 6,91-6,94 (1H, m), 7,04-7,06 (1H, m), 7,11-7,28 (7H, m), 8,12 (1H, d), 8,27, 8,59 (1H, 2 x s);

LRMS ESI m/z 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$ 590,3402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gevonden 590,3409.

Bereiding 16: 2-(3-{2-[(2R)-2-(t-butyldimethylsilanyl-oxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-(3,4-dimethylbenzyl)aceetamide

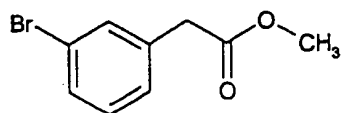


Werd bereid met gebruik van het amide van bereiding 14 en de werkwijze die beschreven is voor bereiding 15. Het product werd gezuiverd met chromatografie (0 - 3,5% methanol in dichloormethaan + 0,3% ammoniak) met als opbrengst een schuim (85 mg).

¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : -0,20 tot -18 (3H, m), -0,03-0,00 (3H, m), 0,79-0,81 (9H, m), 1,02-1,05 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,61-2,73 (3H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,46 (2H, dd), 4,27 (2H, s), 4,65 (1H, dd), 6,78-7,22 (8H, m), 8,12 (d), 8,27 (s), 8,59 (s);
 LRMS ESI m/z 618 [M+H]⁺;
 HRMS C₃₆H₅₁N₃O₄Si 618,3722 [M+H]⁺, gevonden 618,3701.

Bereiding 17: Methyl-(3-broomfenyl)acetaat

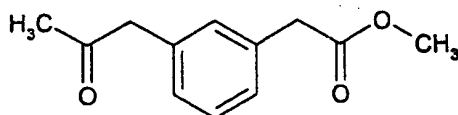
10



15 Acetylchloride (0,7 ml, 9,3 mmol) werd bij 0°C onder stikstof langzaam toegevoegd aan een oplossing van (3-broomfenyl)azijnzuur (20,0 g, 93 mmol) in methanol (500 ml) en men liet het reactiemengsel over een periode van 5 uur geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur. Het oplos-
 20 middel werd onder vacuüm verwijderd en de resterende olie werd opnieuw opgelost in dichloormethaan, gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een kleurloze olie (20,6 g).
 25 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3,59 (2H, s), 3,70 (3H, s), 7,17-7,24 (2H, m), 7,37-7,45 (2H, m);
 LRMS ESI m/z 253 [M+Na]⁺.

Bereiding 18: Methyl-[3-(2-oxopropyl)fenyl]acetaat

30



35 Tributyltinmethoxide (28,3 ml, 98 mmol), het product van bereiding 17 (15,0 g, 65 mmol), isopropenylacetaat (10,8 ml, 98 mmol), palladium(II)acetaat (750 mg, 3,30 mmol) en

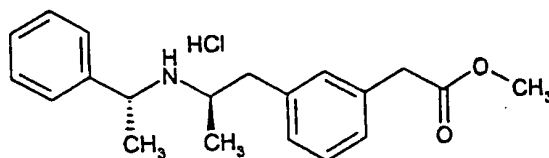
tri-ortho-tolylfosfine (2,0 g, 6,5 mmol) werden samen gedurende 5 uur bij 100°C geroerd in toluen (75 ml). Na afkoelen werd het reactiemengsel verdund met ethylacetaat (150 ml) en een 4 M oplossing van kaliumfluoride in water (90 ml) en 15 minuten geroerd. Het mengsel werd gefiltreerd door Arbocel® en de organische fase werd afgescheiden en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd vervolgens gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëlueerd werd met diethylether:pentaan, 0:100 tot 25:75, gevolgd door dichloormethaan, met als opbrengst de titelverbinding als een lichtgele olie in een opbrengst van 94% (12,6 g).

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

LRMS ESI: m/z 229 [M+Na]⁺

Bereiding 19: Methyl-[3-((2R)-2-[(1R)-1-fenylethyl]amino)propyl]fenyl]acetaat-hydrochloride

20

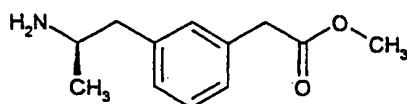


Een oplossing van het product van bereiding 18 (8,5 g, 41,2 mmol), (R)-α-methylbenzylamine (4,8 ml, 37,2 mmol), natriumtriaceoxyborohydride (11,6 g, 56 mmol) en azijnzuur (2,2 ml, 38 mmol) in dichloormethaan (400 ml) werd 48 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd geblust door toevoeging van een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (200 ml) en men liet roeren totdat het borrelen ophield. De waterfase werd afgescheiden en geëxtraheerd met dichloormethaan (100 ml). De samengevoegde organische oplossing werd vervolgens gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Zuivering met kolomchromatografie op silicagel, waarbij geëlueerd werd met dichloormethaan:methanol:ammoniak, 99:1:0,1 tot

95:5:0,5, gaf een 4:1 mengsel van diastereomeren (R,R als grootste) als een lichtgele olie (8,71 g). Behandeling met waterstofchloride (40 ml van een 1 M oplossing in methanol, 40 mmol), gevolgd door drie opeenvolgende kristallisaties (diisopropylether/methanol) gaf de titelverbinding als een witte kristallijne vaste stof in een opbrengst van 50%, 5,68 g.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,18 (3H, d), 1,68 (3H, d), 2,60-2,66 (1H, m), 3,15-3,26 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,62 (2H, s), 4,59 (1H, q), 6,99-7,02 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,48-7,52 (5H, m); LRMS ESI m/z 312 [M+H]⁺

Bereiding 20: Methyl-{3-[(2R)-2-aminopropyl]fenyl}acetaat



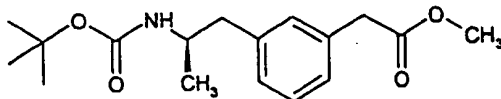
20

Een oplossing van het product van bereiding 19 (7,69 g, 22 mmol) en ammoniumformiaat (6,94 g, 110 mmol) werd tot 75°C verwarmd bij aanwezigheid van 20% palladiunhydroxide-opkool (2,00 g). Na 90 minuten werd het reactiemengsel afgekoeld tot kamertemperatuur, gefiltreerd door Arbocel[®] en het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd verdeeld tussen dichloormethaan (100 ml) en 0,88 ammoniak (100 ml) en de fasen werden gescheiden. De waterfase werd geëxtraheerd met dichloormethaan (100 ml) en de samengevoegde organische oplossing werd gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een kleurloze olie in kwantitatieve opbrengst (4,78 g).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,06 (3H, d), 2,57-2,67 (2H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,63 (2H, s), 3,67 (3H, s), 7,09-7,13 (3H, m), 7,23-7,27 (1H, t); LRMS ESI m/z 208 [M+H]⁺

Bereiding 21: Methyl-(3-((2R)-2-((t-butoxycarbonyl)-amino)propyl)fenyl)acetaat

5



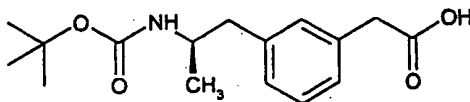
De titelverbinding werd bereid uit het product van berei-
ding 20 en di-t-butyldicarboxylaet, met gebruik van een
10 werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 6,
als een gele olie in een opbrengst van 97%.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d), 1,43 (9H, s), 2,61
(1H, dd), 2,81 (1H, dd), 3,60 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,89
(1H, bs), 4,36 (1H, bs), 7,06-7,19 (3H, m), 7,22-7,27 (1H,
15 m);

LRMS APCI m/z 306 [M-H]⁻

Bereiding 22: (3-((2R)-2-((t-butoxycarbonyl)amino)-propyl)fenyl)azijnzuur

20



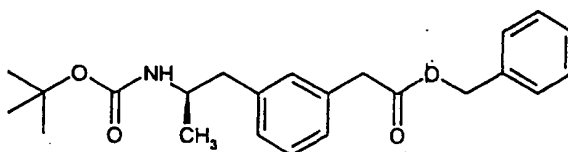
25 Een mengsel van preparaat 21 (8,31 g, 27,1 mmol) en lithi-
umhydroxideoplossing (1 M in water, 54 ml, 54 mmol) in te-
trahydrofuran (100 ml) werd 20 uur bij kamertemperatuur
geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens onder vacuüm
geconcentreerd en het waterige residu werd aangezuurd tot
30 pH 2 met 2 M zoutzuur. Het mengsel werd vervolgens geëx-
traheerd met ethylacetaat (3 x 75 ml) en de samengevoegde
organische oplossing werd gewassen met pekkel (100 ml), ge-
droogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd
met als opbrengst de titelverbinding als een gele olie in
35 een opbrengst van 82% (6,50 g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d), 1,40 (9H, s), 2,61 (1H, dd), 2,77-2,88 (1H, bs), 3,62 (2H, s), 3,89 (1H, bs), 4,39 (1H, bs), 7,07-7,16 (3H, m), 7,22-7,27 (1H, m);
LRMS APCI m/z 292 $[\text{M}-\text{H}]^-$

5

Bereiding 23: Benzyl-(3-((2R)-2-((t-butoxycarbonyl)-amino)propyl)fenyl)acetaat

10



15

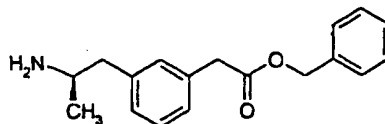
Het product van bereiding 22 (6,30 g, 21,5 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (4,14 g, 21,5 mmol), 1-hydroxybenzotriazoolhydraat (3,30 g, 21,5 mmol) en triethylamine (4,85 ml, 43 mmol) werden samen in dichloormethaan (100 ml) gedurende 10 minuten geroerd bij kamertemperatuur. Benzylalcohol (2,2 ml, 21,5 mmol) werd vervolgens toegevoegd en het mengsel werd 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens verdund met dichloormethaan (50 ml), gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (100 ml) en pekkel (100 ml), gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een heldere olie in een opbrengst van 50%, 4,16 g.

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,04 (3H, d), 1,44 (9H, s), 2,59 (1H, dd), 2,81 (1H, dd), 3,64 (2H, s), 3,87 (1H, bs), 4,34 (1H, bs), 5,13 (2H, s), 7,07-7,11 (2H, m), 7,13 (1H, bd), 7,22-7,27 (1H, m), 7,29-7,38 (5H, m);

30

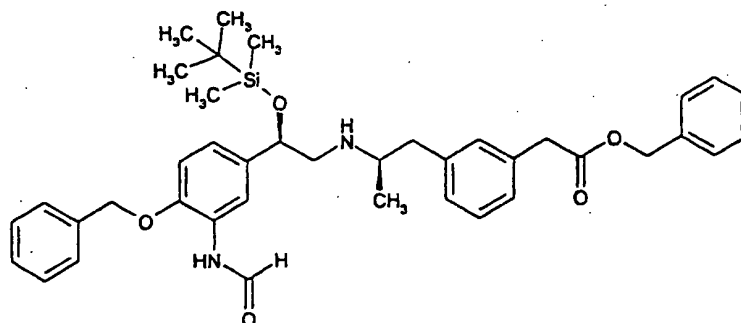
LRMS APCI m/z 382 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Bereiding 24: Benzyl-{3-[(2R)-2-aminopropyl]fenyl}acetaat

Waterstofchloride (4 M in dioxaan, 5,43 ml, 21,72 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het product van bereiding 23 (4,16 g, 10,86 mmol) in dioxaan (50 ml) en de verkregen oplossing werd gedurende 72 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd opgelost in dichloormethaan en gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (50 ml) en pekkel (50 ml). De organische oplossing werd vervolgens gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een gele olie in een opbrengst van 93% (2,85 g).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,09 (3H, d), 1,55 (2H, bs), 2,48 (1H, dd), 2,66 (1H, dd), 3,10-3,18 (1H, m), 3,65 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,09-7,13 (2H, m), 7,14-7,18 (1H, bd), 7,24-7,38 (6H, m);

LRMS APCI m/z 284 [M-H]⁻

Bereiding 25: Benzyl-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(formylamino)fenyl]-2-{[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-ethyl)amino]propyl}fenyl)acetaat

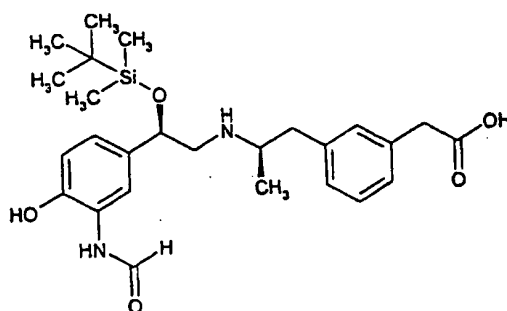
De titelverbinding werd bereid uit de producten van bereiding 12 en bereiding 24, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 13, als een bruine olie in een opbrengst van 25%.

5 LRMS APCI m/z 667 [M+H]⁺

Bereiding 26: {3-[(2R)-2-({(2R)-2-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]ethyl)-amino)propyl]fenyl}azijnzuur

10

15

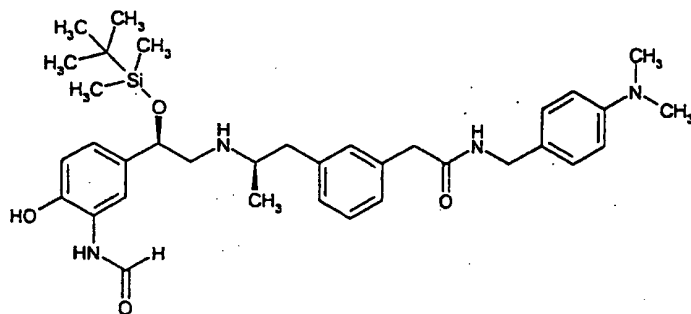


Het product van bereiding 25 (851 mg, 1,27 mmol) en 10% Pd/C (50 mg) werden gesuspenderd in methanol en het mengsel werd gedurende 72 uur onder 60 psi waterstofgas gerookt bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd door Filter aid[®] en het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst het titelproduct als een bruin schuim in een opbrengst van 94%, 580 mg.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,09 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,12, 1,24 (3H, 2 x d), 2,07-2,82 (2H, m), 2,99 (1H, dd), 3,18 (1H, dd), 3,60 (2H, s), 4,16-4,22 (1H, m), 4,97-5,07 (1H, m), 6,87 (1H, d), 6,99-7,32 (6H, m), 7,93 (s), 8,17 (d), 8,33 (s);

30 LRMS APCI m/z 487 [M+H]⁻

Bereiding 27: 2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyphenyl]ethyl)-amino]propyl]fenyl}-N-[4-(dimethylamino)benzyl]acetamide



Een mengsel van het product van bereiding 26 (100 mg, 206 μ mol), hydroxybenzotriazoolhydraat (32 mg, 206 μ mol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (40 mg, 206 μ mol) en triethylamine (58 μ l, 412 μ mol) in N,N-dimethylformamide (2 ml) werd 10 minuten bij kamertemperatuur geroerd. 4-(Dimethylamino)benzylamine (31 mg, 206 μ mol) werd vervolgens toegevoegd en het mengsel werd gedurende 20 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd vervolgens onder vacuüm verwijderd en het residu werd verdund met dichloormethaan, gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (20 ml) en pekkel (20 ml), gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een bruin gom in een opbrengst van 10%, 131 mg.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,17 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,08 (3H, m), 2,80-3,00 (10H, m), 3,47 (1H, m), 3,66 (2H, m), 4,23 (2H, m), 5,48 (1H, m), 6,66 (1H, d), 6,70-7,23 (10H, m), 7,97 (m), 8,27 (s);

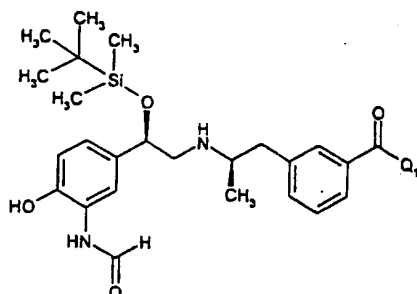
LRMS APCI m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereidingen 28 en 29

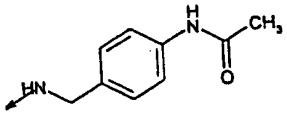
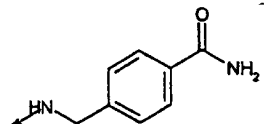
De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid uit het product van bereiding 26 en het betreffende amine, met gebruik van een

werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor bereiding 27 beschreven is. De reacties werden gevolgd met TLC-analyse en de mengsels werden 18-72 uur geroerd bij kamertemperatuur.

5



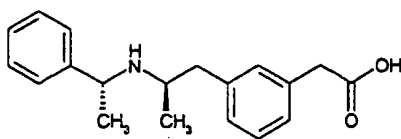
10

No.	Q ₁	Gegevens	Opbrengst
28		LRMS APCI m/z 632 [M-H] ⁻	99%
29		LRMS APCI m/z 618 [M-H] ⁻	99%

Bereiding 28: N-[4-(aminomethyl)fenyl]aceetamide kan bereid worden zoals in *J. Med. Chem.*, 46, 3116; 2003, beschreven is.

Bereiding 29: 4-(aminomethyl)benzamide kan bereid worden zoals in WO 02085860 pag. 239 beschreven is.

Bereiding 30: [3-((2R)-2-{[(1R)-fenylethyl]amino}propyl)-fenyl]azijnzuur

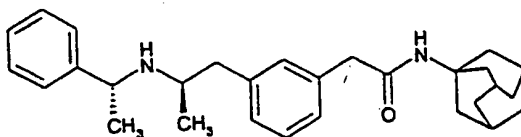


25

Lithiumhydroxideoplossing (1 M in water, 90 ml, 90 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het product van bereiding 19 (13,50 g, 43,5 mmol) in methanol (200 ml) en het mengsel werd gedurende 18 uur bij kamertemperatuur ge-
 5 roerd. 1 M zoutzuur (90 ml) werd vervolgens aan het reactiemengsel toegevoegd en de methanol werd onder vacuüm verwijderd. Het verkregen precipitaat werd afgefiltreerd en gewassen met water (20 ml) en een mengsel van ethanol/diethylether, 20:80, met als opbrengst de titelverbinding als een vaste stof in een opbrengst van 91%, 11,8 g.
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,16 (3H, d), 1,62 (3H, d), 2,66-2,62 (1H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,46 (2H, s), 4,48-4,56 (1H, q), 6,92 (1H, d), 7,19 (1H, s), 7,18-7,22 (2H, m), 7,45-7,52 (5H, m);
 15 LRMS ESI m/z 298 [M+H]⁺

Bereiding 31: N-1-adamantyl-2-[3-((2R)-2-[(1R)-1-fenylethyl]amino)propyl)fenyl]acetamide

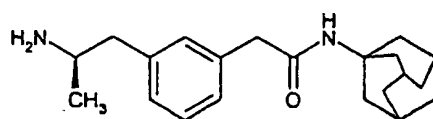
20



1-Adamantylamine (5,44 g, 36,0 mmol) en triethylamine (15
 25 ml, 108 mmol) werden toegevoegd aan een oplossing van het product van bereiding 30 (10,7 g, 36,0 mmol) in dichloormethaan (200 ml). 2-Chloor-1,3-dimethylimidazolidinium-hexafluorofosfaat (10,0 g, 36,0 mmol) werd vervolgens toegevoegd en het mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur ge-
 30 roerd. Het reactiemengsel werd gewassen met water en de organische oplossing werd gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Zuivering van het residu met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 95:5:0,5, ver-
 35 schafte het product als een schuim in een kwantitatieve opbrengst, 17,6 g.

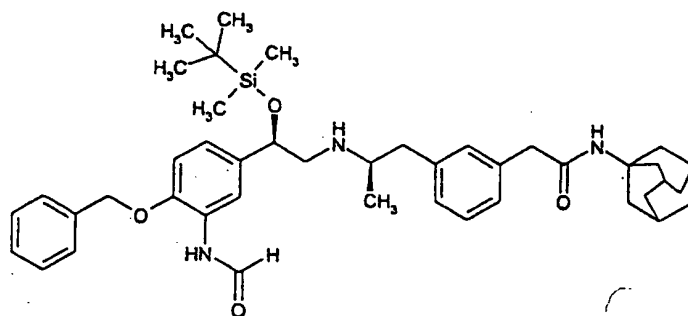
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,89 (3H, d), 1,35 (3H, d), 1,65-1,75 (6H, m), 1,98 (6H, m), 2,04 (3H, m), 2,37-2,42 (1H, dd), 2,65-2,74 (1H, m), 2,95-3,00 (1H, dd), 3,36 (2H, s), 3,98 (1H, q), 6,89 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,09 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,22-7,27 (1H, m), 7,30-7,38 (4H, m);
LRMS ESI m/z 431 [M+H]⁺

Bereiding 32: N-1-adamantyl-2-{3-[(2R)-2-aminopropyl]-phenyl}acetamide;



De titelverbinding werd bereid uit preparaat 31, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 20, als een vaste stof in een opbrengst van 92%.
¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,09 (3H, d), 1,66-1,72 (6H, m), 2,00 (6H, m), 2,03 (3H, m), 2,58-2,70 (2H, m), 3,10-3,16 (1H, q), 3,40 (2H, s), 7,05-7,28 (4H, m);
LRMS ESI m/z 327 [M+H]⁺

Bereiding 33: 2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-[3-(acetylamino)-4-(benzyloxy)fenyl]-2-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-amino]propyl}fenyl)-N-1-adamantylacetamide



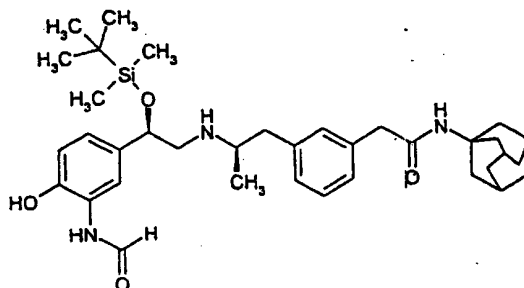
Een mengsel van de producten van bereiding 12 (696 mg, 1,5 mmol) en bereiding 32 (978 mg, 3,0 mmol) in dichloormethaan (0,5 ml) werd 5 minuten bij 90°C verwarmd waarbij men de dichloormethaan liet verdampen. Het reactiemengsel

werd vervolgens als een smelt verwarmd bij 90°C gedurende 18 uur voordat men liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het ruwe product werd vervolgens gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëlueerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 98:2:0,2, met als opbrengst de titelverbinding als een lichtgekleurd schuim in een opbrengst van 59%, 630 mg.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: -0,18 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,05-1,08 (d, 3H), 1,66-1,72 (6H, m), 2,00 (6H, m), 2,02 (3H, m), 2,52-2,71 (3H, m), 2,84-2,96 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 4,68-4,72 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,92-7,18 (6H, m), 7,30-7,50 (5H, m), 8,22 (m), 8,36 (s), 8,54 (s);

LRMS ESI m/z 710 [M+H]⁺

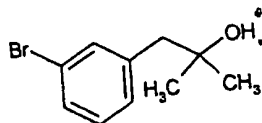
Bereiding 34: N-adamantaan-1-yl-2-(3-(2-[(2R)-2-((2R)-2-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-fenyl)ethylamino]propyl)fenyl)acetamide



De titelverbinding werd bereid uit het product van 33, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 20, als een helder schuim in een kwantitatieve opbrengst.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: -0,17 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,04-1,06 (d, 3H), 1,69-1,70 (6H, m), 2,00 (6H, m), 2,03 (3H, m), 2,52-2,70 (3H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 3,37-3,38 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,92-7,18 (6H, m), 8,00 (1H, d), 8,30 (s), 8,56 (s);

LRMS ESI m/z 620 [M+H]⁺

Bereiding 35: 1-(3-Broomfenyl)-2-methylpropan-2-ol

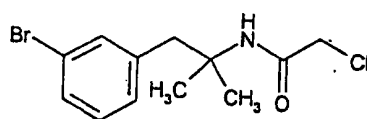
5

Methylmagnesiumbromide (3 M oplossing in diethylether, 51,6 ml, 155 mmol) werd langzaam toegevoegd aan een oplossing van 1-(3-broom-fenyl)propan-2-on (15,0 g, 70 mmol) in droge diethylether (200 ml) bij 0°C en het mengsel werd
 10 3 uur geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens opnieuw afgekoeld tot 0°C en langzaam geblust met een verzadigde oplossing van ammoniumchloride in water. De organische oplossing werd gewassen met pekkel, gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. De resterende gele
 15 olie werd vervolgens gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:pentaan:methanol, 90:5:5, met als opbrengst een lichtgele olie in een opbrengst van 83%, 13,26 g.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (6H, s), 1,42 (1H, bs), 2,74
 20 (2H, s), 7,15 (2H, m), 7,40 (2H, m)

Bereiding 36: N-[2-(3-broomfenyl)-1,1-dimethylethyl]-2-chlooraceetamide

25



Chlooracetonitril (6,63 ml, 105 mmol) werd toegevoegd aan
 30 een geroerde oplossing van het product van bereiding 35 (12,0 g, 52,0 mmol) in azijnzuur (25 ml) bij kamertemperatuur. De verkregen oplossing werd afgekoeld tot 0°C en geconcentreerd zwavelzuur (25 ml) werd toegevoegd, terwijl de temperatuur lager dan 10°C werd gehouden. Men liet de
 35 verkregen oplossing 1 uur roeren en vervolgens werd zij op ijs geschonken en basisch gemaakt door de toevoeging van vast kaliumcarbonaat. Het product werd geëxtraheerd met

ethylacetaat (2 x 500 ml) en de samengevoegde organische oplossing werd gewassen met water (50 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een oranje vaste stof in
 5 een kwantitatieve opbrengst, 16,08 g.

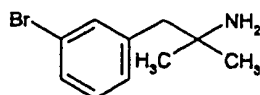
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (6H, s), 3,02 (2H, s), 3,94 (2H, s), 6,17 (1H, bs), 7,08-7,03 (1H, d), 7,10-7,13 (1H, t), 7,26 (1H, s), 7,39-7,32 (1H, d);

LRMS ESI m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

10 Microanalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}$ vereist: C 47,32; H 4,96; N 4,60; gevonden C 47,26; H 4,87; N 4,65

Bereiding 37: 2-(3-broomfenyl)-1,1-dimethylethylamine

15

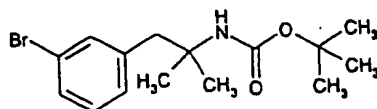


Een oplossing van het product van bereiding 36 (32,0 g, 105 mmol), thiourem (9,60 g, 126 mmol) en azijnzuur (50
 20 ml) in ethanol (250 ml) werd een nacht tot refluxtemperatuur verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en gefiltreerd. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd, basisch gemaakt met gebruik van een oplossing van natriumhydroxide in water (1 M, 450 ml) en
 25 geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 500 ml). De samengevoegde organische oplossing werd gewassen met pekkel (50 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een zwarte olie in een opbrengst van 96%, 23 g.

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,12 (6H, s), 1,84 (2H, bs), 2,62 (2H, s), 7,16-7,08 (2H, m), 7,36-7,32 (2H, m);

LRMS ESI m/z 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 38: [2-(3-broomfenyl)-1,1-dimethylethyl]-carbamidezuur-t-butylester

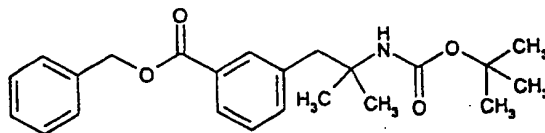


Het product van bereiding 37 (5,0 g, 22 mmol) werd behandeld met di-t-butyldicarbonaat (5,26 g, 24 mmol) in dichloormethaan (50 ml) en 20 uur geroerd. Het reactiemengsel werd gewassen met water (50 ml) en de samengevoegde organische oplossing werd gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Het ruwe materiaal werd gezuiverd met gebruik van een kationenwisselaarkolom (methanol gevolgd door 2 M ammoniak in methanol), gevolgd door zuivering met flashkolomchromatografie op silicagel waarbij geëlueerd werd met dichloormethaan, met als opbrengst de titelverbinding als een bruine olie in een kwantitatieve opbrengst, 7,23 g.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (6H, s), 1,50 (9H, s), 2,97 (2H, s), 4,24 (1H, bs), 7,05 (1H, d), 7,15-7,11 (1H, t), 7,30 (1H, s), 7,35 (1H, d);

LRMS ESI m/z 350 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

Bereiding 39: Benzyl-3-(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl)benzoaat

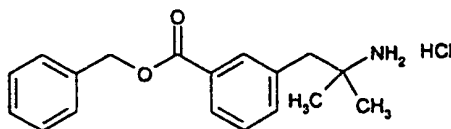


Een oplossing van het product van bereiding 38 (3,9 g, 12 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen]dichloorpalladium(II) (1,00 g, 1,3 mmol) en triethylamine (3,3 ml, 24 mmol) in benzylalcohol (60 ml) werd 5 uur verwarmd tot 100°C onder 100 psi koolstofmonoxide. Het afgekoelde reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd door Arbocel® en

het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd opgelost in ethylacetaat en gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (50 ml) en pekkel (2 x 50 ml). De organische oplossing werd vervolgens gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst een donkere olie. Deze olie werd gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met hexaan:ethylacetaat 100:0 tot 84:16, met als opbrengst de titelverbinding als een lichtgele olie in een opbrengst van 61%, 2,81 g.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,25 (6H, s), 1,45 (9H, s), 3,05 (2H, s), 4,22 (1H, bs), 5,35 (2H, s), 7,32-7,48 (7H, m), 7,86 (1H, s), 7,93-7,97 (1H, m)

15 Bereiding 40: Benzyl-3-(2-amino-2-methylpropyl)benzoaat-hydrochloride



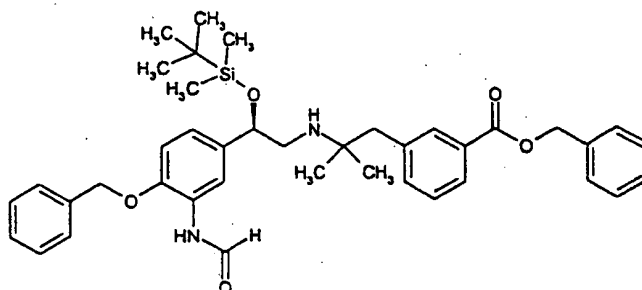
20

De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 39, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 24, als een witte vaste stof in een opbrengst van 91%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,33 (6H, s), 2,98 (2H, s), 5,37 (2H, s), 7,31-7,53 (7H, m), 7,93 (1H, s), 8,00-8,04 (1H, m);

LRMS APCI m/z 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 41: Benzyl-3-{2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(formylamino)fenyl]-2-{[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)-amino]-2-methylpropyl}benzoaat

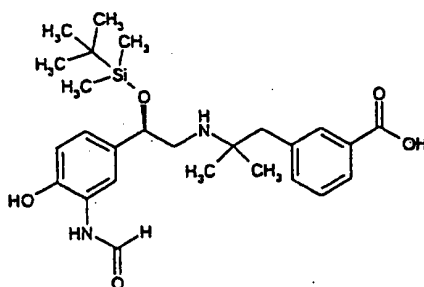


Een mengsel van het product van bereiding 40 (1,81 g, 6,38 mmol), preparaat 12 (2,96 g, 6,38 mmol) en kaliumcarbonaat (1,76 g, 12,8 mmol) in dimethylsulfoxide (10 ml) werd 40 uur verwarmd bij 95°C. Het afgekoelde reactiemengsel werd vervolgens verdund met water (250 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 50 ml). De samengevoegde organische oplossing werd gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (50 ml) en pekkel (2 x 50 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst een oranje olie. Deze olie werd gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:hexaan 50:50, gevolgd door dichloormethaan:methanol, 100:0 tot 98:2. De betreffende fracties werden onder verminderde druk ingedampt en het residu werd verder gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol, 100:0 tot 98:2, met als opbrengst een geel gom. Het gom werd als azeotroop met diethylether gedestilleerd (x 3) met als opbrengst de titelverbinding als een geel gom in een opbrengst van 20%, 0,83 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : -0,15 tot -0,17 (3H, m), -0,03 (3H, s), 0,79-0,82 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,62-2,86 (4H, m), 4,66-4,74 (1H, m), 5,06-5,07 (2H, m), 5,36 (2H, s), 6,88 (1H, d), 7,01-7,05 (1H, m), 7,27-7,50 (12H, m), 7,74 (1H, m), 7,87-7,96 (2H, m), 8,39 (s), 8,40 (s), 8,76 (s), 8,78 (s);

LRMS APCI m/z 667 [M+H]⁻

Bereiding 42: 3-[2-({(2R)-2-([t-butyl(dimethyl)silyl]-oxy)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]ethyl)amino)-2-methylpropyl]benzoëzuur

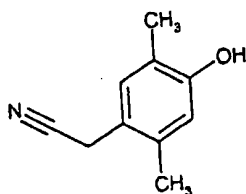


De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 41, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van 26. Het ruwe product werd vervolgens als azeotroop met diethylether gedestilleerd (x 3) met als opbrengst de titelverbinding als een lichtgele vaste stof in een opbrengst van 97%.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: -0,12 (3H, s), 0,05 (3H, s), -0,81 (9H, s), 1,24 (6H, s), 2,98 (2H, dd), 3,26-3,30 (2H, m), 4,91 (1H, t), 6,89 (1H, d), 7,02 (1H, m), 7,37-7,49 (2H, m), 7,85 (1H, bs), 7,93-7,96 (1H, d), 8,11 (s, 1H), 8,32 (s), 8,61 (s);

LRMS ESI m/z 487 [M+H]⁻

Bereiding 43: (4-Hydroxy-2,5-dimethylfenyl)acetonitril



Een oplossing van (4-methoxy-2,5-dimethylfenyl)acetonitril (0,5 g, 2,9 mmol) in dichloormethaan (10 ml) werd afgekoeld tot -80°C en behandeld met boortribromide (1M in dichloormethaan, 14,3 ml, 14,3 mmol). Het reactiemengsel

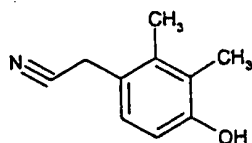
werd nog eens 30 minuten geroerd bij -80°C en vervolgens liet men opwarmen tot kamertemperatuur over een periode van 2 uur. Het reactiemengsel werd geblust met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (20 ml) en de organische laag werd afgescheiden. De organische oplossing werd gewassen met pekkel (20 ml), gedroogd op natriumsulfaat en vervolgens onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst een lichtbruine vaste stof. Zuivering met kolomchromatografie op silicagel, waarbij geëluëerd werd met ethylacetaat:pentaan 20:80 tot 33:67, verschaftte de titelverbinding als een kleurloze vaste stof in een opbrengst van 60% als dispersie in minerale olie, 0,28 g.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,13 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,66 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,98 (1H, s);

LRMS ESI m/z 160 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Bereiding 44: (4-Hydroxy-2,3-dimethylfenyl)acetonitril

20



De titelverbinding werd bereid uit (4-methoxy-2,3-dimethylfenyl)acetonitril met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 43, als een kleurloze vaste stof in een opbrengst van 94%.

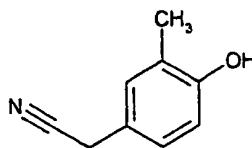
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,20 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,62 (2H, s), 6,64 (1H, d), 7,03 (1H, d);

LRMS APCI m/z 160 $[\text{M}-\text{H}]^-$

30

Bereiding 45: (4-Hydroxy-3-methylfenyl)acetonitril

35

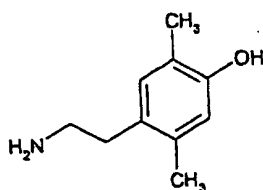


De titelverbinding werd bereid uit (4-methoxy-3-methylfenyl)acetonitril met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 43, als een lichtgele vaste stof.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,25 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,98 (1H, bs), 6,76 (1H, d), 7,01 (1H, d), 7,07 (1H, s);
LRMS ESI m/z 146 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Bereiding 46: 4-(2-Aminoethyl)-2,5-dimethylfenol

10

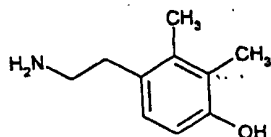


15

Een oplossing van het product van bereiding 43 (0,28 g, 1,74 mmol) in ethanol (15 ml) werd gedurende 16 uur bij 60 psi gehydrogeneerd over Raney Nickel® (0,1 g, 50 gew.%/gew.). Het reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd. Het residu werd gezuiverd met gebruik van een kationenwisselaarhars, waarbij geëluëerd werd met methanol en vervolgens 1 M ammoniak in methanol, met als opbrengst de titelverbinding als een kleurloze olie.

- 20
25 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,11 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,63-2,67 (2H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 6,54 (1H, s), 6,81 (1H, s);
LRMS ESI m/z 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 **Bereiding 47: 4-(2-Aminoethyl)-2,3-dimethylfenol**



35

De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 44 met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is

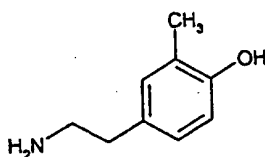
met die van bereiding 46, als een kleurloze vaste stof in een opbrengst van 95%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,78 (1H, d), 6,55 (1H, d), 2,75-2,68 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,12 (3H, s);

5 LRMS APCI m/z 166 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 48: 4-(2-Aminoethyl)-2-methylfenol

10



De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 45, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 46, als een kleurloze olie.

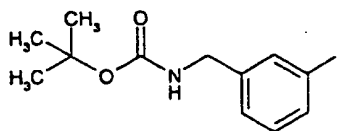
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,15 (3H, s), 2,60-2,64 (2H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 6,66 (d, 1H), 6,82 (1H, d), 6,90 (1H, s);

LRMS ESI m/z 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20

Bereiding 49: t-Butyl-(3-joodbenzyl)carbamaat

25



Een suspensie van 3-joodbenzylaminehydrochloride (4,95 g, 18,4 mmol) in dichloormethaan (100 ml) werd behandeld met triethylamine (3,1 ml, 22 mmol) en di-t-butyldicarbonaat (4,40 g, 20 mmol) en de verkregen oplossing werd 1,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens gewassen met 2 M zoutzuur (30 ml), water (30 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een kleurloze
35 vaste stof in een kwantitatieve opbrengst, 6,43 g.

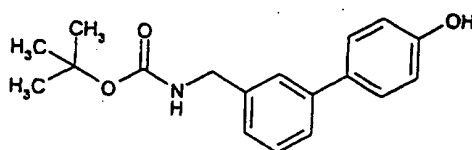
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (9H, s), 4,21-4,30 (2H, m), 4,79-4,89 (1H, bs), 7,06 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,63 (1H, s);

LRMS ESI m/z 332 $[\text{M}-\text{H}]^-$

5

Bereiding 50: t-Butyl-[(4'-hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-carbamaat

10



15

Een oplossing van het product van bereiding 49 (0,75 g, 2,25 mmol), 4-hydroxyfenylboronzuur (0,62 g, 4,50 mmol) en 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenyl-palladium(II)chloride (0,11 g, 0,14 mmol) in N,N-dimethylformamide (14 ml) werd behandeld met een 2 M oplossing van natriumcarbonaat in water (4 ml) en het verkregen mengsel werd 16 uur bij 80°C verwarmd. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met kolomchromatografie op silica gel waarbij geëluëerd werd met ethylacetaat:pentaan, 25:75, met als opbrengst de titelverbinding als een licht-roze kristallijne vaste stof in een kwantitatieve opbrengst, 0,73 g.

20

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

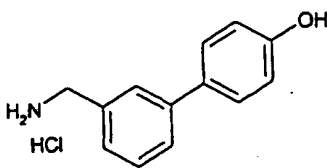
25

LRMS ESI m/z 298 $[\text{M}-\text{H}]^-$

30

Bereiding 51: 3'-(Aminomethyl)bifenyl-4-ol-hydrochloride

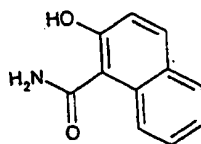
35



Het product van bereiding 50 (0,73 g, 2,43 mmol) werd behandeld met 4 M zoutzuur in dioxaan (6,1 ml, 24,3 mmol) en de verkregen oplossing liet men 3 uur roeren bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd vervolgens onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een kleurloze vaste stof.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 4,17 (2H, s), 6,87 (2H, d), 7,34 (1H, d), 7,45-7,50 (3H, m), 7,61 (1H, d), 7,65 (1H, s); LRMS ESI m/z 198 $[\text{M}-\text{H}]^-$

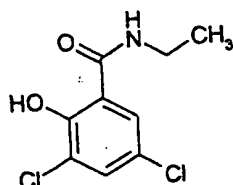
Bereiding 52: 2-Hydroxy-1-naftamide



Een oplossing van 2-hydroxy-1-naftoëzuur (5,0 g, 26,6 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (5,6 g, 29,2 mmol) en 1-hydroxybenzotriazool (3,95 g, 29,2 mmol) in tetrahydrofuran (70 ml) werd gedurende 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd vóór de toevoeging van 0,88 ammoniak (6 ml). De verkregen suspensie werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd en het filtraat werd verdund met water (80 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (4 x 80 ml). De samengevoegde organische extracten werden gewassen met water (2 x 50 ml) en pekkel (50 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst een oranje olie. Zuivering van de olie met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak, 95:5:0,5, verschaftte de titelverbinding als een roze vaste stof in een opbrengst van 37%, 1,83 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,11-6,35 (2H, bs), 7,17 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,84 (1H, d), 8,22 (1H, d), 11,70-11,88 (1H, bs);

LRMS ESI m/z 186 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Bereiding 53: 3,5-Dichloor-N-ethyl-2-hydroxybenzamide

5

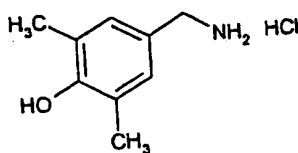
De titelverbinding werd bereid uit 3,5-dichloor-2-hydroxybenzoëzuur en ethylamine, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 52, met als opbrengst de titelverbinding als een lichtgele vaste stof.

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t), 3,47-3,54 (2H, m), 6,29-6,36 (1H, bs), 7,27 (1H, d), 7,48 (1H, d);

LRMS ESI m/z 232 $[\text{M}-\text{H}]^-$

15

Bereiding 54: 4-(Aminomethyl)-2,6-dimethylfenol-hydrochloride

20

Een oplossing van boraan in tetrahydrofuran (1 M in tetrahydrofuran, 27,1 ml, 27,1 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzonitril (1,0 g, 6,79 mmol) in tetrahydrofuran (70 ml) en de verkregen oplossing werd 16 uur onder refluxen verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur, behandeld met 6 N zoutzuur (20 ml) en onder refluxen nog eens 30 minuten verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd. Het residu werd gezuiverd met gebruik van een sterke kationenwisselaarhars waarbij geëluëerd werd met methanol, gevolgd door 2 M ammoniak in methanol, met als opbrengst een oranje olie. Deze olie werd vervolgens behandeld met 1 M waterstofchloride in methanol (20 ml) en het reactiemengsel

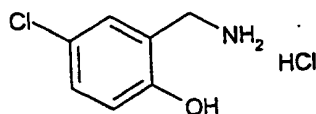
35

werd onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een lichtgele vaste stof in een kwantitatieve opbrengst, 1,12 g.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,22 (6H, s), 3,75 (2H, s), 6,90 (2H, s).

Bereiding 55: 2-(Aminomethyl)-4-chloorfenol-hydrochloride

10



De titelverbinding werd bereid uit 5-chloor-2-hydroxybenzonitril, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke beschreven is voor bereiding 54.

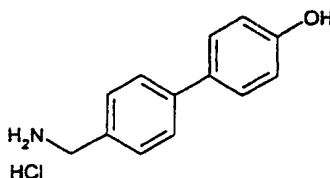
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,08 (2H, s), 6,87 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,35 (1H, s);

LRMS APCI m/z 156 [M-H]⁻

20

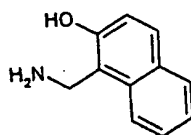
Bereiding 56: 4'-(Aminomethyl)bifenyl-4-ol-hydrochloride

25



De titelverbinding werd bereid uit 4'-hydroxybifenyl-4-carbonitril, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 54.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 4,10 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,44-7,46 (m, 4H), 7,60 (d, 2H).

Bereiding 57: 1-(Aminomethyl)-2-naftol

5

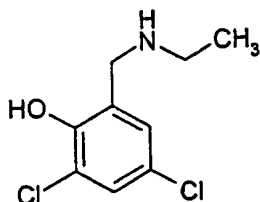
Een oplossing van boraan in tetrahydrofuran (19,23 ml van een 1 M oplossing, 19,23 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van het amide van bereiding 52 (0,90 g, 4,81 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) en het reactiemengsel werd vervolgens 2 uur onder refluxen verwarmd. De oplossing werd afgekoeld, behandeld met 6 M zoutzuur (10 ml) en onder refluxen nog eens 2 uur verwarmd. De verkregen suspensie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en de pH werd ingesteld op pH 9 door de toevoeging van 0,88 ammoniak en geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 50 ml). De samengevoegde organische oplossing werd gewassen met pekkel (20 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Zuivering van het residu met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 95:5:0,5 tot 90:10:1, verschaftte de titelverbinding als een roze vaste stof in een opbrengst van 23%, 0,19 g.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 4,41 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,23 (dd, 1H), 7,43 (1H, dd), 7,66 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,87 (1H, d);

LRMS ESI m/z 174 [M+H]⁺

Bereiding 58: 2,4-Dichloor-6-[(ethylamino)methyl]fenol

30



35

Een oplossing van het product van bereiding 53 (0,77 g, 3,29 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) werd afgekoeld tot

0°C en behandeld met een complex van boraan en tetrahydrofuran (1 M in tetrahydrofuran, 9,9 ml, 9,9 mmol). Men liet de verkregen oplossing in 20 minuten opwarmen tot kamertemperatuur en vervolgens werd zij 16 uur onder refluxen verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot 0°C en geblust door de toevoeging van methanol. Men liet de verkregen oplossing in 2 uur opwarmen tot kamertemperatuur en vervolgens werd zij onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd opgelost in dichloormethaan (40 ml) en gewassen met water (2 x 10 ml), pekkel (10 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst een kleurloze olie. Zuivering van de olie met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met methanol:dichloormethaan, 2:98 tot 5:95, verschaftte de titelverbinding als een kleurloze vaste stof in een opbrengst van 74%, 0,53 g.

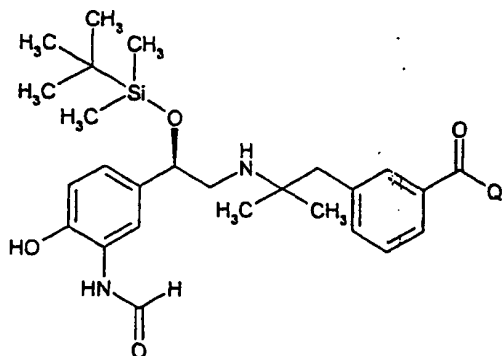
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (3H, t), 2,72 (2H, q), 3,98 (2H, s), 6,86 (1H, d), 7,23 (1H, d).

20

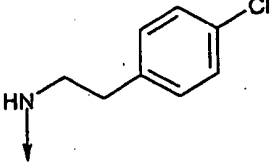
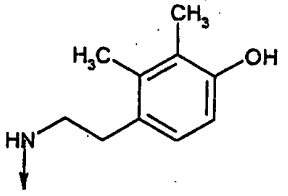
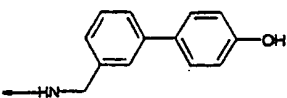
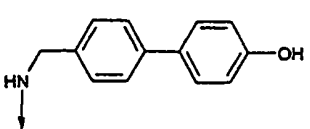
Bereidingen 59 tot 68

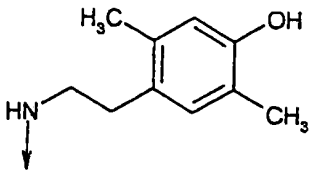
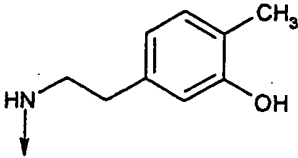
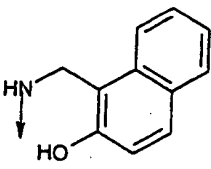
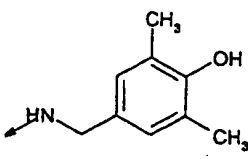
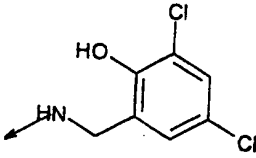
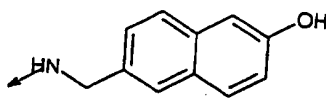
De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid uit het product van bereiding 42 en het betreffende amine, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor bereiding 27 beschreven is. De reacties werden gevolgd met TLC-analyse en de mengsels werden 18-72 uur geroerd bij kamertemperatuur.

30



35

No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
59		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,19 (3H, s), -0,04 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,08 (3H, s), 1,10 (3H, s), 2,65-2,85 (4H, m), 2,89 (2H, t), 3,57 (2H, t), 4,67 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 7,21-7,37 (6H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,29 (s); LRMS ESI m/z 624 [M+H] ⁺	21%
60		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,71 (9H, s), 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,60-2,82 (4H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,61-3,71 (2H, m), 4,61-4,65 (1H, m), 6,29-6,33 (1H, m), 6,62-6,64 (1H, m), 6,85-6,89 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,18 (1H, s), 7,27-7,32 (2H, m), 7,40-7,42 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,23 (1H, s), 9,62 (1H, bs); LRMS APCI m/z 634 [M-H] ⁻	56%
61		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	88%
62		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	48%

63		LRMS APCI m/z 634 [M+H] ⁺	77%
64		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	96%
65		LRMS APCI m/z 642 [M+H] ⁺	91%
66		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	95%
67		LRMS APCI m/z 660 [M+H] ⁺	89%
68		LRMS APCI m/z 642 [M+H] ⁺	91%

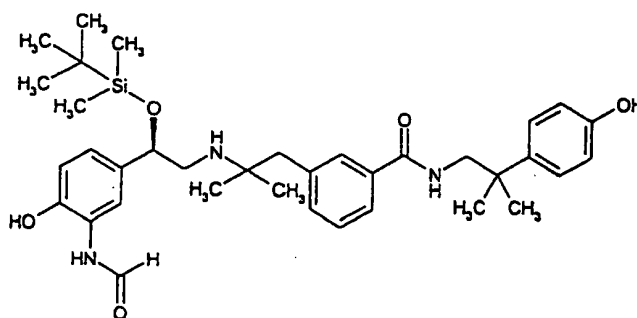
Preparaat 60: werd gezuiverd met kolomchromatografie met gebruik van een Redisep[®]-patroon van 12 g, waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 96:4:0,3

Preparaat 62: werd verder als azeotroop gedestilleerd met diethylether (x 3) om het gewenste product te verschaffen

Preparaat 68: 6-(aminomethyl)-2-naftalenol kan bereid worden zoals dat beschreven wordt in US20040204455, pag. 19

- 5 **Bereiding 69:** 3-[2-((2R)-2-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]ethyl)amino)-2-methylpropyl]-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]benzamide

10



15

4-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)fenol-hydrochloride (*Acta Chem. Scand.* 8, 1203, 1207; 1954), (41 mg, 0,21 mmol) werd toegevoegd aan een mengsel van het product van bereiding 20 42 (100 mg, 0,21 mmol), O-(1H-benzotriazool-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorfosfaat (78 mg, 0,21 mmol) en triethylamine (35 µl, 0,4 mmol) in N,N-dimethylformamide (3 ml) en het mengsel werd 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd vervolgens 25 onder vacuüm verwijderd en het residu werd opgenomen in ethylacetaat en gewassen met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (3 x 20 ml) en pekkel (3 x 20 ml). De organische oplossing werd vervolgens gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als op- 30 brengst de titelverbinding als een bruin schuim in een opbrengst van 54%.

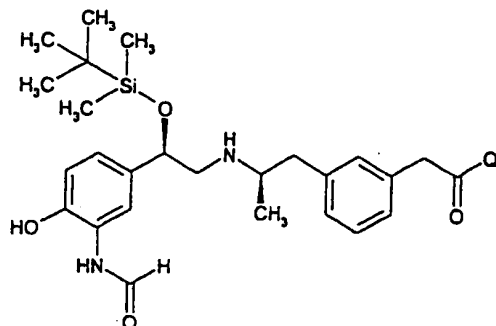
LRMS APCI m/z 634 [M+H]⁺

Bereidingen 70 tot 76

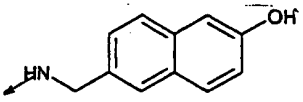
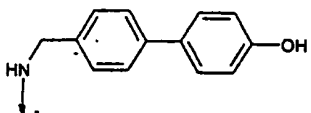
35

De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid uit het product van

5 bereiding 42 en het betreffende amine, met gebruik van een
 werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor berei-
 ding 69 beschreven is. De reacties werden gevolgd met TLC-
 analyse en de mengsels werden 18-72 uur geroerd bij kamer-
 10 temperatuur.

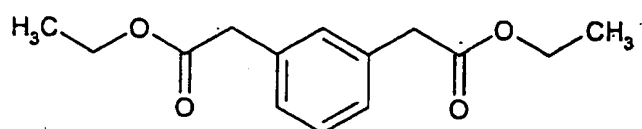


No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
70		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	96%
71		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	89%
72		LRMS APCI m/z 642 [M+H] ⁺	84%
73		LRMS APCI m/z 626 [M+H] ⁺	96%
74		LRMS APCI m/z 660 [M+H] ⁺	83%

75		LRMS APCI m/z 642 [M+H] ⁺	99%
76		LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	80%

Bereiding 77: Diethyl-2,2'-(1,3-fenyleen)diacetaat

5

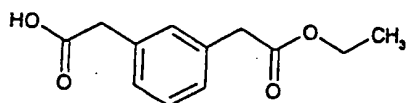


- 10 Acetylchloride (12,5 ml, 175 mmol) werd toegevoegd aan een suspensie van 2,2'-(1,3-fenyleen)diazijnzuur (50,0 g, 260 mmol) in ethanol (500 ml) en de verkregen oplossing werd 16 uur onder refluxen verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd. Het residu werd verdeeld tussen een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water (300 ml) en ethylacetaat (500 ml). De organische fase werd afgescheiden en gewassen met water (200 ml) en pekkel (300 ml), gedroogd op natriumsulfaat en vervolgens onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een lichtgele olie in een kwantitatieve opbrengst, 63,5 g.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,31 (6H, t), 3,65 (4H, s), 4,20 (4H, q), 7,24-7,36 (4H, m);

25 LRMS ESI m/z 251 [M+H]⁺

Bereiding 78: [3-(2-oxo-propyl)-fenyl]-azijnzuur-ethyl-
ester



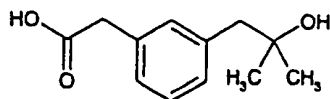
5

Een oplossing van de diester van bereiding 77 (44,3 g, 177 mmol) en 2,2'-(1,3-fenyleen)diazijnzuur (59,2 g, 308 mmol) in ethanol (24 ml) en dioxaan (290 ml) werd druppelsgewijs
10 behandeld met 12 M zoutzuur (4,9 ml, 58,8 mmol). Het reactiemengsel werd 18 uur onder refluxen geroerd, afgekoeld tot kamertemperatuur en onder vacuüm geconcentreerd. Het reactiemengsel werd vervolgens verdund met toluene (125 ml) en de verkregen slurrie werd gefiltreerd. Het filtraat
15 werd onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd opgenomen in water en basisch gemaakt met natriumbicarbonaat totdat de pH neutraal was. Het mengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml) en de organische laag werd afgescheiden en gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (5 x 30 ml) en pekkel (50 ml). De samengevoegde waterige extracten werden aangezuurd tot pH 3 met 6 M zoutzuur en geëxtraheerd met diethylether (3 x 30 ml). De samengevoegde organische oplossing werd gedroogd op
20 magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Fijnmaken van het residu met pentaan verschaftte de titelverbinding als een kleurloze vaste stof in een opbrengst van 27%, 10,8 g.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,25 (3H, t), 3,60 (2H, m), 3,63 (2H, m), 4,15 (2H, q), 7,18-7,32 (4H, m);

30 LRMS ESI m/z 245 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Bereiding 79 [3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-fenyl]-
azijnzuur



5

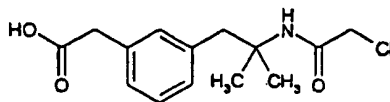
Methylmagnesiumchloride (51 ml van een 3 M oplossing in tetrahydrofuran, 153 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van het product van bereiding
10 78 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) in tetrahydrofuran (300 ml) bij 0°C. Men liet het reactiemengsel vervolgens een nacht opwarmen tot kamertemperatuur met de vorming van een dik wit precipitaat en vervolgens werden voorzichtig
15 water (50 ml) en 2 N zoutzuur (80 ml) toegevoegd. De waterlaag werd afgescheiden en geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 300 ml). De samengevoegde organische oplossing werd gewassen met pekkel (50 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst de titelver-
20 binding als een goudkleurige olie in een kwantitatieve opbrengst, 11,2 g.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m);

LRMS ESI m/z 209 [M+H]⁺

25

Bereiding 80: {3-[2-(2-chloor-acetylamino)-2-methyl-propyl]-fenyl}azijnzuur

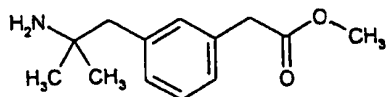


30

2-Chlooracetonitril (8,8 ml, 140 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van het product van bereiding 79 (16,0 g, 70 mmol) in azijnzuur (33 ml). De verkregen oplossing werd
35 afgekoeld tot 0°C, behandeld met geconcentreerd zwavelzuur (33 ml) en men liet het reactiemengsel geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur. Na 4 uur werd het reactiemengsel

op ijs geschonken en basisch gemaakt met vast natriumcarbonaat. De oplossing werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 500 ml) en de oplossing van de samengevoegde organische extracten werd gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuum geconcentreerd met als opbrengst het titelproduct als een kleurloze vaste stof in een opbrengst van 96%, 19,0 g. ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,36 (6H, s), 3,02 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,95 (2H, s), 6,19 (1H, m), 7,06-7,31 (4H, m); LRMS ESI m/z 282 [M-H]⁻

Bereiding 81: [3-(2-amino-2-methyl-propyl)-fenyl]-azijnzuur-methylester



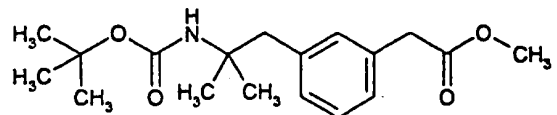
Een oplossing van het product van bereiding 80 (5,1 g, 18 mmol), thiourem (1,6 g, 21 mmol) en azijnzuur (18 ml) in ethanol (80 ml) werd 16 uur onder refluxen verwarmd. Men liet het reactiemengsel vervolgens afkoelen tot kamertemperatuur en het werd gefiltreerd. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd opgelost in methanol (150 ml) en verzadigd met waterstofchloridegas. De verkregen oplossing werd 16 uur tot refluxtemperatuur verwarmd. Het mengsel werd onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat (200 ml) en een 5% oplossing van natriumcarbonaat in water (200 ml). De organische fase werd gewassen met pekkel (100 ml), gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd met een sterke kationenwisselaarharer waarbij geëluëerd werd met methanol, gevolgd door een 2 M oplossing van ammoniak in methanol, met als opbrengst de titelverbinding als een gele olie in een opbrengst van 67%, 2,68 g.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,14 (6H, s), 2,68 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,69 (3H, s), 7,08-7,16 (3H, m), 7,23-7,27 (1H, m);

LRMS ESI m/z 222 [M+H]⁺

Bereiding 82: methyl-(3-{2-[(t-butoxycarbonyl)amino]-2-methyl-propyl}fenyl)acetaat

5



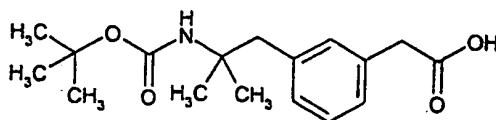
De titelverbinding werd bereid uit het product van berei-
 10 ding 81, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar
 is met die van bereiding 49, met als opbrengst de titel-
 verbinding als een kleurloze olie in een opbrengst van
 81%.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,45 (9H, s), 2,95
 15 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,70 (3H, s), 4,25 (1H, bs), 7,02-
 7,06 (2H, m), 7,15 (1H, d), 7,25 (1H, m);

LRMS ESI m/z 344 [M+Na]⁺

Bereiding 83: (3-{2-[(t-butoxycarbonyl)amino]-2-methyl-propyl}fenyl)azijnzuur

20



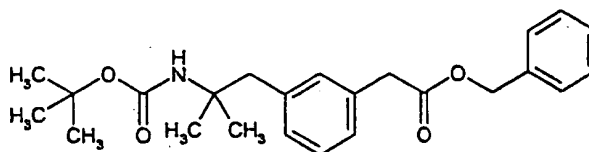
25 Een 5 M oplossing van natriumhydroxide (4,6 ml, 23 mmol)
 werd toegevoegd aan een oplossing van het product van be-
 reiding 82 (7,45 g, 23 mmol) in dioxaan (30 ml) en water
 (8 ml) en het mengsel werd 18 uur bij kamertemperatuur ge-
 roerd. Het reactiemengsel werd vervolgens onder vacuüm ge-
 30 concentreerd en het residu werd opgelost in water en aan-
 gezuurd tot pH 3 met 2 M zoutzuur. Het mengsel werd ver-
 volgens geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 30 ml) en de
 samengevoegde organische oplossing werd gewassen met pek-
 el (3 x 30 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm
 35 geconcentreerd met als opbrengst een olie. Deze olie werd
 vervolgens als azeotroop met diethylether gedestilleerd

met als opbrengst de titelverbinding als een kleurloos gom
in een opbrengst van 99%, 7,0 g.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,50 (9H, s), 2,95
(2H, s), 3,55 (2H, s), 3,65 (s, 1H), 7,05 (2H, m), 7,10
5 (1H, d), 7,20 (1H, m), 7,25 (1H, m)

Bereiding 84: Benzyl-(3-(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]-2-methylpropyl)fenyl)acetaat

10



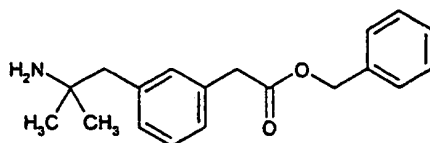
15

Cesiumcarbonaat (6,03 g, 18,6 mmol) werd toegevoegd aan
een oplossing van het product van bereiding 83 (5,7 g,
18,6 mmol) in N,N-dimethylformamide (40 ml) en het mengsel
werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemeng-
sel werd vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en het re-
sidu werd opgelost in N,N-dimethylformamide (80 ml), be-
20 handeld met benzylbromide (3,18 g, 18,6 mmol) en 3 uur bij
kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd vervolgens ge-
filtreerd en onder vacuüm geconcentreerd en het residu
werd opgelost in ethylacetaat (60 ml), gewassen met pekkel
(60 ml), gedroogd op magnesiumsulfaat en onder vacuüm ge-
25 concentreerd met als opbrengst de titelverbinding als een
lichtgele olie in een opbrengst van 76%, 5,6 g.

¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,25 (6H, s), 1,49 (9H, s), 2,98
(2H, s), 3,65 (2H, s), 4,30 (s, 1H), 5,14 (2H, s), 7,06-
7,10 (2H, d), 7,15-7,20 (1H, m), 7,22-7,39 (6H, m);

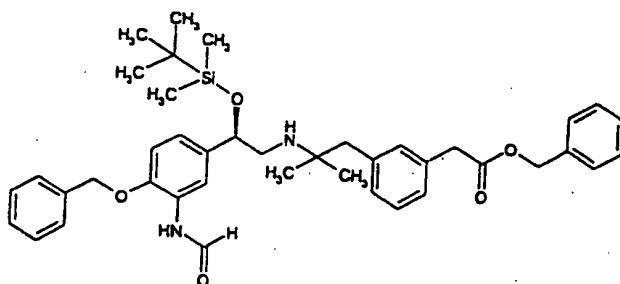
30

LRMS ESI m/z 396 [M-H]⁻



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,10 (6H, s), 1,50 (9H, s), 2,64 (2H, s), 3,66 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,07-7,12 (2H, d), 7,14-7,18 (1H, m), 7,22-7,38 (6H, m);
LRMS ESI m/z 298 [M+H]⁺

25 Bereiding 86: Benzyl-(3-{2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(formylamino)fenyl]-2-{[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetaat

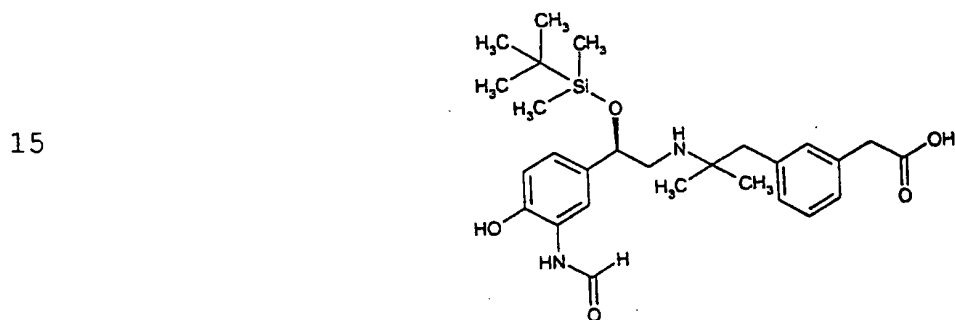


1028597

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,20 (3H, m), -0,06 (3H, s),
 0,78 (9H, s), 0,92 (3H, s), 0,95 (3H, s), 2,53-2,77 (4H,
 m), 3,57 (2H, s), 4,61-4,68 (1H, m), 5,01-5,02 (2H, m),
 5,06 (2H, s), 6,84-6,87 (1H, m), 6,97-7,36 (14H, m), 7,62-
 5 7,70 (1H, m), 8,33-8,35 (1H, m), 8,34 (s), 8,67 (s), 8,70
 (s);

LRMS ESI m/z 681 [M+H]⁺

**Bereiding 87: {3-[2-({(2R)-2-([t-butyl(dimethyl)silyl]-
 10 oxy)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]ethyl)amino)-2-
 methylpropyl]fenyl}azijnzuur**

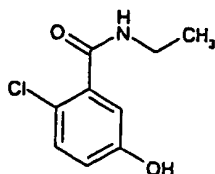


20

De titelverbinding werd bereid uit het product van berei-
 ding 86, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar
 is met die van bereiding 26, in een opbrengst van 93%.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: -0,06 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,88
 25 (9H, s), 1,00 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,58-2,88 (4H, m),
 3,58 (2H, s), 4,64-4,67 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m), 6,95-
 6,98 (1H, m), 7,07-7,27 (5H, m), 8,04-8,05 (d), 8,25 (s),
 9,55 (bs);

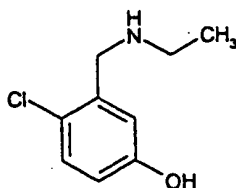
LRMS ESI m/z 501 [M+H]⁺

Bereiding 88: 2-Chloor-N-ethyl-5-hydroxybenzamide

De titelverbinding werd bereid uit 2-chloor-5-hydroxybenzoëzuur en ethylamine, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke gebruikt werd voor preparaat 52, als een kleurloze vaste stof.

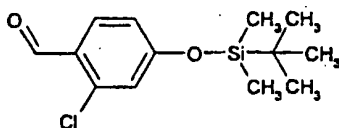
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t), 3,42-3,49 (2H, m), 6,48-6,52 (1H, m), 6,80 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,38 (1H, d);

LRMS ESI m/z 200 [M+H]⁺

Bereiding 89: 4-Chloor-3-[(ethylamino)methyl]fenol

De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 88 met gebruik van de werkwijze van bereiding 57, als een kleurloze vaste stof.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,15 (3H, t), 2,68 (2H, q), 3,79 (2H, s), 6,67-6,70 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,16 (1H, d).

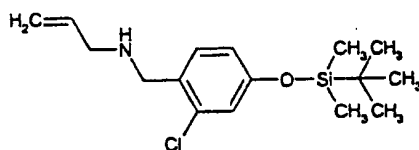
Bereiding 90: 4-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-chloorbenzaldehyde

Een oplossing van 2-chloor-4-hydroxybenzaldehyde (5,0 g, 32 mmol), t-butyl(dimethyl)silylchloride (5,3 g, 35 mmol), imidazool (2,9 g, 45 mmol) en N,N-dimethylaminopyridine

(10 mg) in N,N-dimethylformamide (40 ml) werd 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat (100 ml) en water (100 ml). De organische fase
 5 werd afgescheiden, gewassen met pekkel (50 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Zuivering met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met pentaan:ethylacetaat, 75:25 tot 67:33, verschaft de titelverbinding als een kleurloze olie in een opbrengst
 10 van 75%, 6,50 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,25 (6H, s), 0,97 (9H, s), 6,80 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 7,84 (1H, d), 10,32 (1H, s)

Bereiding 91: N-(4-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-chloorbenzyl)prop-2-een-1-amine
 15



20

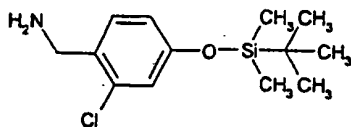
Een oplossing van het aldehyde van bereiding 90 (6,50 g, 24,0 mmol) en allylamine (1,51 g, 26,4 mmol) in dichloormethaan (60 ml) werd behandeld met natriumtriacetoxyborhydride (7,6 g, 35,6 mmol) en de verkregen suspensie werd
 25 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Een verzadigde oplossing van natriumbicarbonaat (50 ml) werd toegevoegd en de organische laag werd afgescheiden. De organische oplossing werd gewassen met pekkel (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst een gele
 30 olie. Zuivering van de olie met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met pentaan:ethylacetaat, 75:25 tot 67:33, verschaft de titelverbinding als een kleurloze olie in een opbrengst van 38%, 2,80 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,19 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,84 (1H, bs), 3,26 (2H, d), 3,81 (2H, s), 5,12 (1H, dd), 5,20 (1H, dd), 5,88-5,98 (1H, m), 6,71 (1H, dd), 6,85-6,86 (1H, d), 7,24 (1H, d);

LRMS ESI m/z 312 [M+H]⁺

Bereiding 92: (4-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-chloor-benzyl) amine

5



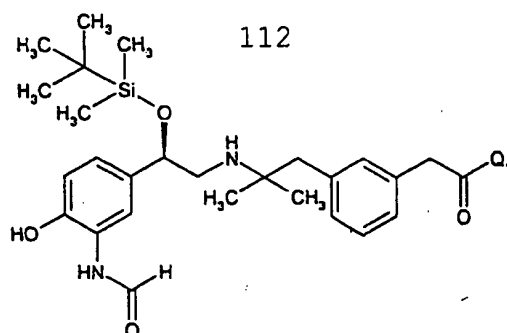
Een oplossing van het product van bereiding 91 (2,8 g, 9,0 mmol), dimethylbarbituurzuur (7,0 g, 45 mmol) en tetrakis-(trifenylfosfine)palladium(0) (0,10 g, 0,08 mmol) in dichloormethaan (80 ml) werd onder refluxen 4 uur verwarmd. De afgekoelde oplossing werd vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd verdeeld tussen ethylacetaat (50 ml) en een 1 N oplossing van natriumhydroxide in water (50 ml). De organische laag werd afgescheiden, gewassen met pekkel (50 ml), gedroogd op natriumsulfaat en onder vacuüm geconcentreerd. Zuivering van het residu met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak, 98:2:0 tot 95:5:0,5, verschaftte de titelverbinding als een kleurloze olie in een opbrengst van 70%, 1,70 g.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,19 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,89 (2H, s), 3,85 (2H, s), 6,70 (1H, dd), 6,85-6,86 (1H, dd), 7,21 (1H, d)

Bereidingen 93 tot 95

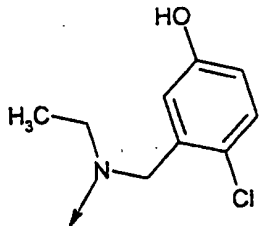
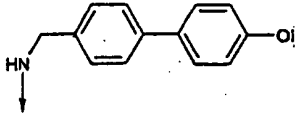
De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid uit het product van bereiding 87 en het betreffende amine, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor bereiding 27 beschreven is. De reacties werden gevolgd met TLC-analyse en de mengsels werden 18-72 uur geroerd bij kamertemperatuur.

5



No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
93		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,18 (3H, s), -0,07 (3H, s), 0,75 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,59-2,83 (4H, m), 3,56-3,58 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,41-4,53 (2H, m), 4,63-4,66 (1H, m), 6,80-6,82 (1H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,21-7,26 (4H, m), 7,93-7,69 (2H, d); LRMS ESI m/z 648 [M+H] ⁺	41%

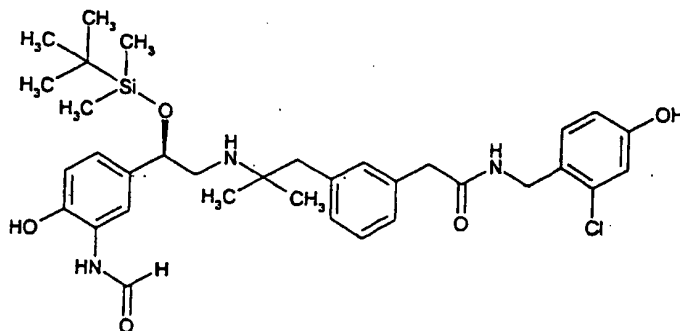
1028597

94		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,21 tot -0,16 (3H, m), -0,04-0,01 (3H, m), 0,76- 0,83 (9H, m), 1,02-1,09 (9H, m), 2,61-2,77 (3H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,32- 3,38 (2H, m), 3,70, 3,81 (2H, 2 x s), 4,55, 4,63 (2H, 2 x s), 4,66, 4,72 (1H, m), 6,62-6,69 (1H, m), 6,78-6,87 (2H, m), 6,90- 6,96 (1H, m), 6,99-7,26 (5H, m), 8,07-8,10 (1H, s), 8,29 (s), 8,60 (s); LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	43%
95		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,25 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,73 (9H, m), 0,97 (3H, s), 0,99 (3H, s), 2,56-2,83 (4H, m), 3,47-3,48 (2H, m), 4,31 (2H, s), 4,59-4,63 (1H, m), 6,73-7,41 (15H, m), 8,08 (s), 8,21 (s), 8,57 (s); LRMS ESI m/z 682 [M+H] ⁺	54%

Bereiding 96: 2-{3-[2-({(2R)-2-{[t-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]ethyl)amino)-2-methylpropyl]fenyl}-N-(2-chloor-4-hydroxybenzyl)-aceetamide

5

10

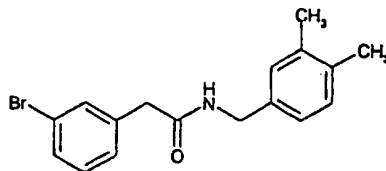


De titelverbinding werd bereid uit de producten van de bereidingen 87 en 92 met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 27, als een bruin schuim in een opbrengst van 62%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : -0,19 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,79 (9H, s), 1,01-1,10 (6H, m), 2,62-2,76 (3H, m), 2,85 (1H, m), 3,37-3,92 (2H, m), 4,34 (2H, s), 4,66 (1H, m), 6,62 (1H, m), 6,78-6,82 (2H, m), 6,91 (1H, m), 7,02-7,23 (5H, m), 8,09-8,11 (1H, m), 8,27 (s), 8,59 (s); LRMS APCI m/z 640 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 97: 2-(3-Broomfenyl)-N-(3,4-dimethylbenzyl)-aceetamide

30

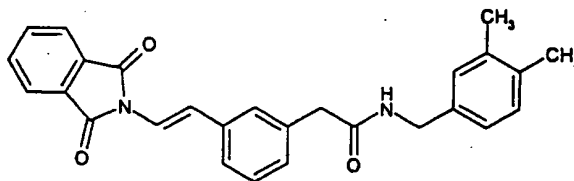


De titelverbinding werd bereid uit 3,4-dimethylbenzylamine en 3-broomfenylazijnzuur, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 27, als een witte vaste stof in een opbrengst van 93%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,20 (6H, s), 3,50 (2H, s), 4,30 (2H, d), 5,80 (1H, brs), 7,60-7,80 (7H, m);
LRMS ESI m/z 332 $[\text{M}]^+$

- 5 **Bereiding 98: N-(3,4-dimethylbenzyl)-2-{3-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)vinyl]fenyl}aceetamide**

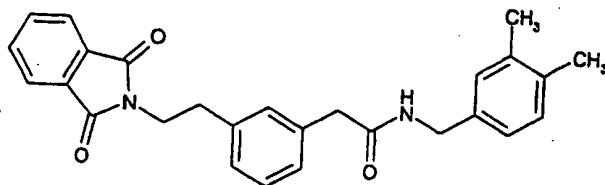
10



Het product van bereiding 97 (5,0 g, 15 mmol), N-vinylftaalimide (2,62 g, 15,1 mmol), tri-ortho-
15 tolylfosfine (473 mg, 1,55 mmol), palladium(II)acetaat (98 mg, 0,4 mmol) en N,N-diisopropylethylamine (30 ml, 172 mmol) in acetonitril (35 ml) werden gedurende 16 uur onder refluxen verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en het precipitaat werd afge-
20 filtreerd. De vaste stof werd vervolgens opgelost in dichloormethaan, geactiveerde kool werd toegevoegd en de oplossing werd gefiltreerd door Celite[®]. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd opnieuw gekristalliseerd uit hete dichloormethaan/methanol met als
25 opbrengst de titelverbinding als een gele vaste stof in een opbrengst van 55%, 3,5 g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,20 (6H, s), 3,80 (2H, s), 4,30 (2H, d), 6,0 (1H, brs), 6,90 (2H, m), 7,01 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,26-7,40 (4H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,75 (2H, m), 7,88 (2H, m)

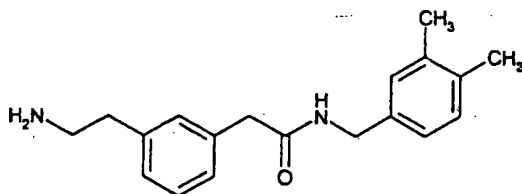
Bereiding 99: N-(3,4-dimethylbenzyl)-2-(3-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindool-2-yl)ethyl]fenyl)aceetamide



Het product van bereiding 98 (3,3 g, 7,7 mmol) en 10% palladium-op-kool (1 g) werden gesuspenderd in ethanol en het mengsel werd gedurende 16 uur onder 50 psi waterstofgas geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd vervolgens gefiltreerd door Arbocel®, doorgespoeld met ethanol en het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd met als opbrengst het titelproduct als een gele vaste stof in een opbrengst van 52%, 1,7 g.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,20 (6H, s), 2,95 (2H, t), 3,60 (2H, s), 3,90 (2H, t), 4,39 (2H, d), 5,95 (1H, brs), 6,90-7,20 (8H, m), 7,60-7,70 (3H, m)

Bereiding 100: 2-[3-(2-Aminoethyl)fenyl]-N-(3,4-dimethylbenzyl)aceetamide



Hydrazinemonohydraat (6 ml, 123,6 mmol) werd toegevoegd aan een suspensie van het product van bereiding 99 (3,5 g, 8,2 mmol) in ethanol (125 ml) en het mengsel werd gedurende 4 uur onder refluxen verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en gefiltreerd. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88

ammoniak, 95:5:1, met als opbrengst de titelverbinding in een opbrengst van 57%, 1,4 g.

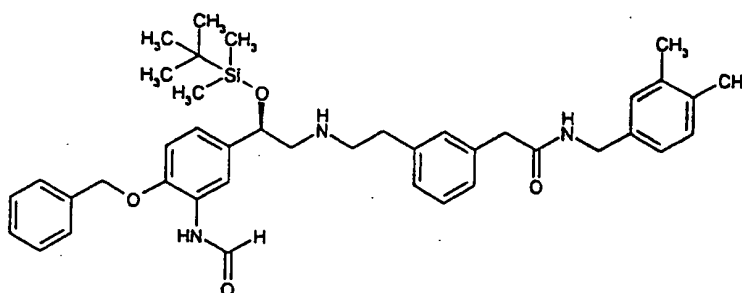
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,18 (6H, s), 2,73 (2H, m), 2,86 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,25 (2H, s), 6,87-7,25 (7H, m);

5 LRMS ESI m/z 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 101: 2-(3-{2-[(2R)-2-[4-(benzyloxy)-3-(formylamino)fenyl]-2-{[t-butyl (dimethyl)silyl]oxy}ethyl]amino}-ethyl)fenyl)-N-(3,4-dimethylbenzyl)aceetamide

10

15



De titelverbinding werd bereid uit de producten van bereiding 12 en bereiding 100, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 33, als een gele olie in een opbrengst van 37%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : -0,18 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,80 (9H, s), 2,20 (6H, m), 2,80 (4H, m), 3,40 (2H, m), 3,50 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,76 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,85-7,45 (15H, m), 8,23 (s), 8,30 (s);

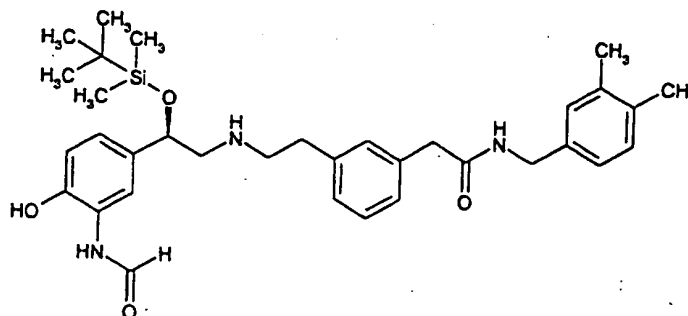
25

LRMS ESI m/z 680 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 102: 2-{3-[2-((2R)-2-{[t-butyl (dimethyl)silyl]oxy}-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]ethyl])-fenyl]-N-(3,4-dimethylbenzyl)aceetamide

30

35



De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 101, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 20, als een wit schuim in een opbrengst van 83%.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : -0,18 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,81 (9H, s), 2,18 (6H, m), 2,80 (4H, m), 3,29 (2H, m), 3,51 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,70 (1H, m), 6,80 (1H, d), 6,91-7,20 (9H, m), 8,03 (s), 8,25 (s);
LRMS ESI m/z 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$

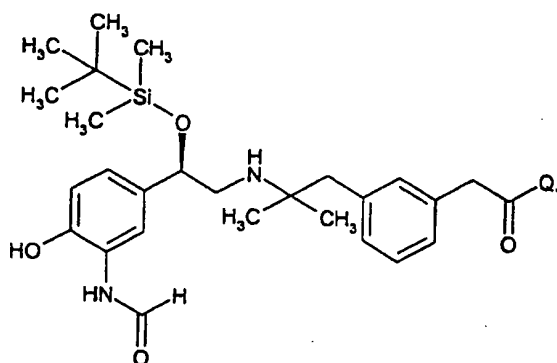
10

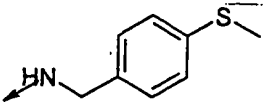
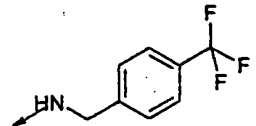
Bereidingen 103 tot 110

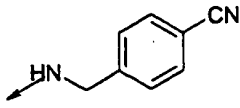
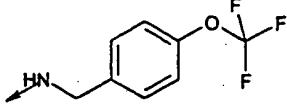
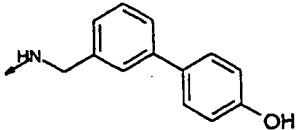
- De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid uit het product van bereiding 87 en het betreffende amine, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor bereiding 27 beschreven is. De reacties werden gevolgd met TLC-analyse en de mengsels werden 18-72 uur geroerd bij kamertemperatuur.

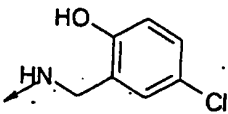
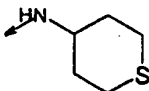
20

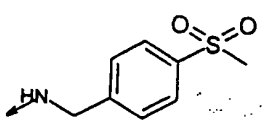
25



No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
103		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,25 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,73 (9H, s), 0,97 (3H, s), 0,99 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,56-2,83 (4H, m), 3,39-3,45 (2H, m), 4,24 (2H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,73-6,79 (1H, m), 6,85 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,03 (1H, s), 6,97-7,16 (6H, m), 8,04 (d), 8,21 (s), 8,53 (s); LRMS ESI m/z 658 [M+H] ⁻	66%
104		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,24 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,74 (9H, s), 0,98 (3H, s), 1,00 (3H, s), 2,57-2,83 (4H, m), 3,48 (2H, m), 4,37 (2H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,73 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,99-7,17 (5H, m), 7,32 (2H, d), 7,49 (2H, d), 8,04 (d), 8,22 (s), 8,52 (s); LRMS APCI m/z 658 [M+H] ⁺	55%

105		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,17 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,76 (9H, s), 1,01 (3H, s), 1,03 (3H, s), 2,59-2,83 (4H, m), 3,56-3,68 (2H, dd), 4,45-4,49 (2H, m), 4,64-4,67 (1H, m), 6,84-6,86 (1H, m), 6,95 (8H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 8,17 (d), 8,63 (s); LRMS ESI m/z 615 [M+H] ⁺	19%
106		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,16 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,77 (9H, s), 1,00 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,57-2,85 (4H, m), 2,53-3,67 (2H, dd), 4,40 (2H, m), 4,64-4,67 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,02 (7H, m), 7,32-7,34 (2H, m), 8,17 (d), 8,74 (s); LRMS APCI m/z 674 [M+H] ⁺	52%
107		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,26 (3H, s), -0,10 (3H, s), 0,72 (9H, s), 0,93 (3H, s), 0,95 (3H, s), 2,49-2,79 (4H, m), 3,46-3,47 (2H, m), 4,33 (2H, s), 4,58-4,61 (1H, m), 6,72-7,48 (15H, m), 8,04 (1H, d), 8,21 (s), 8,52 (s); LRMS APCI m/z 682 [M+H] ⁺	72%

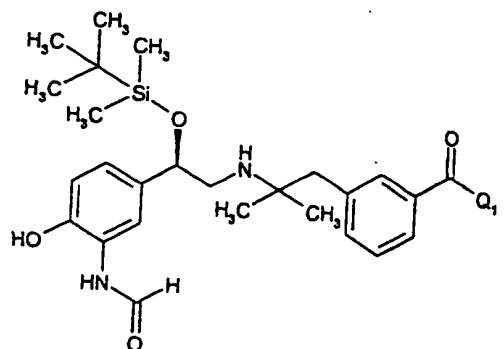
108	 <chem>OCC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,24 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,74 (9H, s), 0,99 (3H, s), 1,02 (3H, s), 2,59-2,87 (4H, m), 3,47 (2H, m), 4,23 (2H, s), 4,62-4,65 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,74 (1H, d), 6,90-6,95 (1H, m), 7,01-7,07 (3H, m), 7,10 (1H, s), 7,14-7,24 (2H, m), 8,05 (1H, d), 8,22 (s), 8,53 (s); LRMS APCI m/z 640 [M+H] ⁺	43%
109	 <chem>C1CCSCC1</chem>	¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,24 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,73 (9H, s), 1,00 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,45-1,56 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 2,53-2,84 (8H, m), 3,38 (2H, s), 3,58 (1H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,73 (1H, d), 6,85 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,05-7,14 (3H, m), 8,04 (1H, d), 8,24 (s), 8,53 (s); LRMS APCI m/z 598 [M+H] ⁺	83%

110		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: -0,18 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,05 (3H, s), 1,07 (3H, s), 2,61-2,91 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,55 (2H, d), 4,45 (2H, s), 4,66 (2H, dd), 6,79 (1H, d), 6,91 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,15-7,25 (3H, m), 7,45 (2H, d), 7,85 (2H, d), 8,10 (1H, d), 8,28 (s), 8,60 (s); LRMS APCI m/z 668 [M+H] ⁺	
-----	---	---	--

Bereidingen 111 tot 119

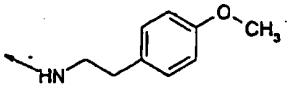
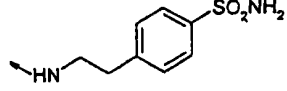
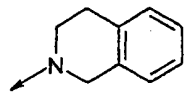
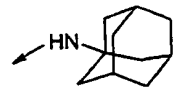
5

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (40 mg, 205 µmol) werd toegevoegd aan een oplossing van preparaat 42 (100 mg, 206 µmol), hydroxybenzotriazoolhydraat (32 mg, 205 µmol) en triethylamine (0,55 µl, 412 µmol) in dichloormethaan (2 ml), gevolgd door het amine (205 µmol) en het mengsel werd 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd vervolgens onder vacuüm verwijderd en het residu werd verdund met ethylacetaat, gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (20 ml) en pekkel (20 ml), gedroogd (Na₂SO₄) en onder vacuüm geconcentreerd waarbij een film achterbleef die gesuspenderd werd in diethylether (x 3) met als opbrengst een schuim.



10

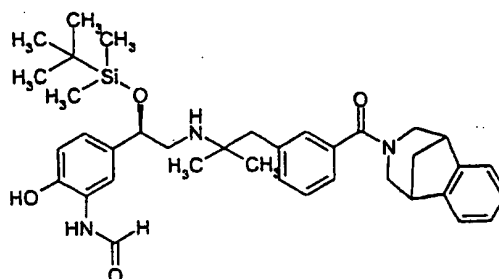
No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
111		LRMS ESI m/z 590 [M+H] ⁺	81%
112		LRMS APCI m/z 582 [M+H] ⁺	74%
113		LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	94%
114		LRMS APCI m/z 658 [M+H] ⁺	87%
115		LRMS APCI m/z 604 [M+H] ⁺	83%
116		LRMS APCI m/z 602 [M+H] ⁺	89%
117		LRMS APCI m/z 591 [M+H] ⁺	74%

118		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	90%
119		LRMS APCI m/z 669 [M+H] ⁺	80%
120*		LRMS APCI m/z 602 [M+H] ⁺	92%
121*		LRMS APCI m/z 620 [M+H] ⁺	38%

* geen indamping uit diethylether

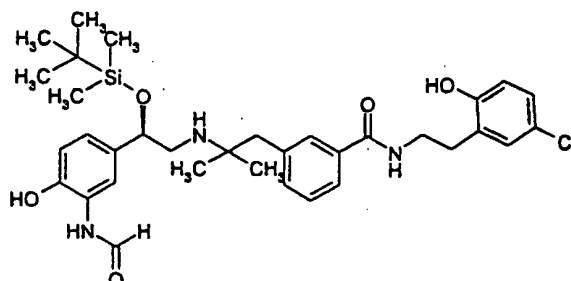
Bereiding 122: N-{5-[(2R)-2-{2-[3-(10-aza-tricyclo-
5 [6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-triene-10-carbonyl)fenyl]-
1,1-dimethylethylamino}-1-(t-butyldimethylsilanyloxy)-
ethyl]-2-hydroxyfenyl}formamide

10



15 De titelverbinding werd bereid met 10-aza-tricyclo-
[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-triene, met gebruik van een
werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 69.
LRMS APCI m/z 628 [M+H]⁺

Bereiding 123: 3-{2-[(2R)-2-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(5-chloor-2-hydroxyfenyl)ethyl]benzamide



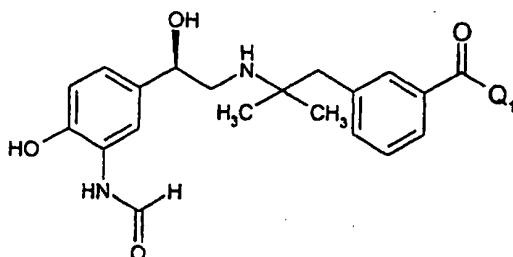
De titelverbinding werd bereid met 2-(2-aminoethyl)-4-chloorfenol, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 69.

LRMS APCI m/z 640 [M+H]⁺

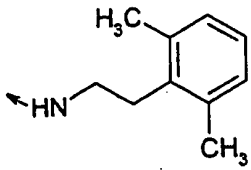
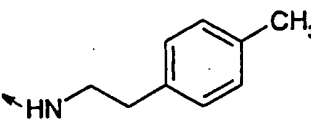
Bereidingen 124 tot 128

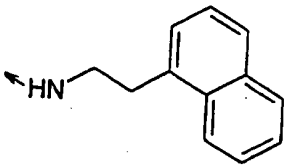
Het amine (412 µmol) werd toegevoegd aan een mengsel van preparaat 42 (200 mg, 412 µmol), hydroxybenzotriazoolhydraat (63 mg, 412 µmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (79 mg, 412 µmol) en triethylamine (0,11 ml, 824 µmol) in dichloormethaan (2 ml) en het mengsel werd 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd vervolgens onder vacuüm verwijderd en het residu werd verdund met ethylacetaat, gewassen met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (3 x 20 ml) en pekkel (3 x 20 ml), gedroogd (MgSO₄). Het ruwe materiaal werd gezuiverd met chromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:0,88 ammoniak, 99,7:0,3. De betreffende fracties werden onder verminderde druk ingedampt en het residu werd onder vacuüm geconcentreerd. Het verkregen witte schuim werd gesuspenseerd in diethylether (x 3) en ingedampt.

5



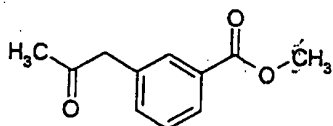
No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
124		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,69 (9H, s), 1,07 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,60-2,82 (4H, m), 2,98 (2H, t), 3,64-3,73 (2H, m), 4,61-4,65 (1H, m), 6,39 (1H, m), 6,84-7,42 (10H, m), 7,80 (1H, s), 8,24 (1H, s), 9,70-9,80 (m); LRMS APCI m/z 619 [M+H] ⁺	63%
125		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,70 (9H, s), 1,02 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,60-2,79 (4H, m), 3,09-3,12 (2H, t), 3,74-3,79 (2H, m), 4,58-4,60 (1H, m), 6,35-6,39 (1H, m), 6,88 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,20-7,34 (4H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,76 (1H, s), 8,24 (1H, s), 9,76 (1H, s); LRMS APCI m/z 624 [M+H] ⁺	63%

126		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,22 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,71 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,22 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,61-2,78 (4H, m), 3,00 (2H, t), 3,56-3,60 (2H, m), 4,59-4,62 (1H, m), 6,39-6,43 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,96-7,07 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,28-7,33 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,77 (1H, s), 8,24 (1H, s), 9,65 (1H, s); LRMS APCI m/z 618 [M+H] ⁺	96%
127		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,23 (3H, s), -0,09 (3H, s), 0,70 (9H, s), 1,04 (3H, s), 1,05 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,61-2,76 (4H, m), 2,88-2,92 (2H, t), 3,67-3,74 (2H, m), 4,57-4,60 (1H, m), 6,25-6,29 (1H, m), 6,88 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,09-7,33 (7H, m), 7,75 (1H, s), 8,23 (1H, s), 9,82 (1H, s); LRMS APCI m/z 604 [M+H] ⁺	73%

128		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: -0,23 (3H, s), -0,10 (3H, s), 0,68 (9H, s), 1,03 (3H, s), 1,04 (3H, s), 2,59-2,76 (4H, m), 3,42-3,48 (2H, m), 3,80-3,94 (2H, m), 4,58-4,61 (1H, m), 6,30-6,34 (1H, m), 6,89 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,10 (1H, s), 7,23-7,60 (6H, m), 7,75 (1H, s), 7,77 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,18 (1H, d), 9,77 (1H, s); LRMS APCI m/z 640 [M+H] ⁺	19%
-----	---	---	-----

Bereiding 129: 3-(2-oxo-propyl)benzoëzuur-methylester

5



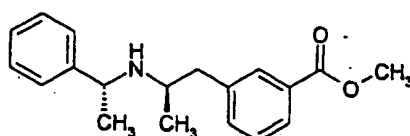
- 10 Tributyltinmethoxide (80,3 ml, 279 mmol), methyl-3-broombenzoaat (53,5 g, 249 mmol), isopropenylacetaat (39,4 ml, 358 mmol), palladium(II)acetaat (2,6 g, 11,6 mmol) en tri-ortho-tolylfosfine (7,1 g, 23,2 mmol) werden samen gedurende 18 uur onder stikstof bij 100°C geroerd in tolueen
- 15 (350 ml). Na afkoelen werd het reactiemengsel behandeld met een oplossing van kaliumfluoride (4M, 560 ml) en gedurende 2 uur geroerd. Het verkregen mengsel werd met nog meer tolueen (200 ml) verdund en gefiltreerd door Celite® waarbij het filterkussen gewassen werd met ethylacetaat.
- 20 De organische fase werd afgescheiden, gedroogd (natriumsulfaat) en onder vacuüm geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd met chromatografie waarbij geëluëerd werd met

ethylacetaat:pentaan, 10:90 tot 20:80, met als opbrengst de titelverbinding (45,3 g) als een oranje olie.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,18 (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,91 (3H, s), 7,43-7,37 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,95-7,93 (1H, d);

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

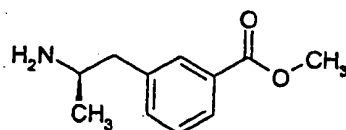
Bereiding 130: 3-([(2R)-2-((1R)-1-fenylethylamino)propyl]-benzoëzuur-hydrochloride-methylester



De titelverbinding werd bereid met preparaat 129, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 19, met als opbrengst de titelverbinding (27,3 g) als een kleurloze kristallijne vaste stof.

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

Bereiding 131: Methyl-{3-[(2R)-2-aminopropyl]fenyl}acetaat

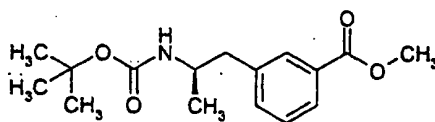


De titelverbinding werd bereid met preparaat 130, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 20, met als opbrengst de titelverbinding (8,48 g) als een lichtgele olie.

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,14-1,12 (3H, d), 2,64-2,59 (1H, dd), 2,78-2,73 (1H, dd), 3,26-3,17 (1H, m), 3,90 (3H, s), 7,38-7,34 (2H, m), 7,90-7,87 (2H, m);

LRMS ESI m/z 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$

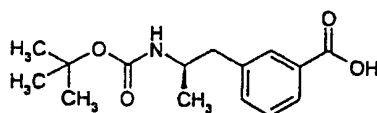
Bereiding 132: 3-((2R)-2-t-butoxycarbonylaminopropyl)-benzoëzuur-methylester



5
10 Een mengsel van preparaat 131 (5,00 g, 26,0 mmol), di-t-butylldicarboxylaet (6,22 g, 28,5 mmol) en natriumwaterstofcarbonaat (4,35 g, 52 mmol) werden gedurende 20 uur geroerd in een mengsel van 1,4-dioxaan (100 ml) en water (10 ml). Het oplosmiddel werd verwijderd en het materiaal werd verdeeld tussen ethylacetaat (200 ml) en zoutzuur (2 M, 100 ml), de organische laag werd gewassen met pekell (100 ml) en gedroogd (MgSO₄). Verwijdering van het oplosmiddel liet een witte vaste stof achter (7,12 g, 93%).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,09 (3H, d), 1,35 (9H, s), 2,73-2,79 (2H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,54 (1H, d), 7,26-7,46 (2H, m), 7,84-7,87 (2H, m);
LCMS Rt 4,53 min m/z 294 [M+H]⁺

20 **Bereiding 133: 3-((2R)-2-t-butoxycarbonylaminopropyl)-benzoëzuur**



25
30 Een mengsel van preparaat 132 (7,10 g, 24,3 mmol) en lithiumhydroxide (1,00 M, 50,0 ml, 50,0 mmol) in tetrahydrofuran (100 ml) werd 20 uur geroerd. Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat (250 ml) en aangezuurd tot pH 2 met zoutzuur (2 M). De waterfase werd opnieuw geëxtraheerd met ethylacetaat (150 ml) en de samengevoegde organische extracten werden gewassen met pekell (300 ml) en gedroogd (MgSO₄). Filtratatie en verwijdering van het oplosmiddel gaven 5,53 g (82%) van de titelverbinding.

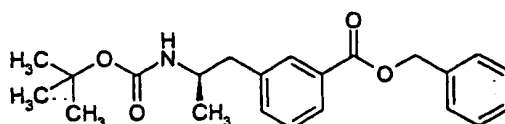
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,10 (3H, d), 1,36 (9H, s), 2,82-2,81 (2H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,84-7,89 (2H, m);

LRMS APCI m/z 278 $[\text{M}-\text{H}]^-$

5

Bereiding 134: 3-((2R)-2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-benzoëzuur-benzylester

10



15

20

Cesiumcarbonaat (6,50 g, 19,8 mmol) in water (10 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van preparaat 133 (5,50 g, 19,8 mmol) in N,N-dimethylformamide (50 ml) en het verkregen mengsel werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Benzylbromide (3,42 g, 19,8 mmol) werd vervolgens toegevoegd en het mengsel werd 20 uur geroerd. Ethylacetaat (50 ml) werd toegevoegd en de suspensie werd gefiltreerd, het filtraat werd gewassen met verzadigde pekkel (100 ml) en gedroogd (MgSO_4). Filtratatie en verwijdering van het oplosmiddel lieten 7,20 g van de titelverbinding achter.

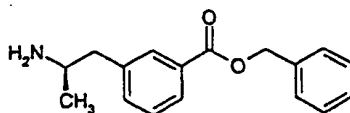
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,09 (3H, d), 1,32 (9H, s), 2,74 (2H, d), 2,75-2,83 (1H, m), 5,34 (2H, s), 7,29-7,40 (4H, m), 7,43-7,47 (3H, m), 7,85-7,90 (2H, m);

25

LRMS APCI m/z 270 $[\text{M}-\text{BOC}]^+$

Bereiding 135: 3-((2R)-2-aminopropyl)benzoëzuur-benzylester

30



35

Preparaat 134 (7,20 g, 19,0 mmol) werd behandeld met trifluorazijnzuur (35 ml) en men liet het mengsel 20 uur roeren. Het trifluorazijnzuur werd onder vacuüm verwijderd en dichloormethaan (175 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd basisch gemaakt met verzadigde natriumwaterstofcarbonaat

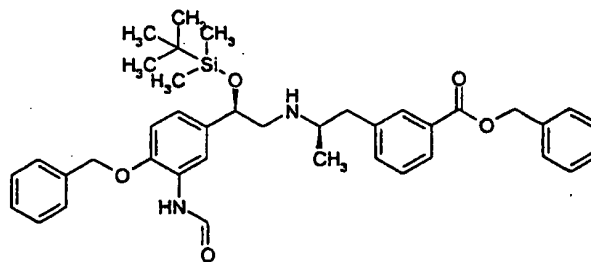
(150 ml) en gewassen met natriumhydroxide (1 M, 50 ml). De samengevoegde organische extracten werden gewassen met perkel (150 ml) en gedroogd (MgSO_4) met als opbrengst een bruine olie (3,70 g, 72%).

5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (3H, d), 2,66 (2H, d), 3,05 (1H, dt), 5,33 (2H, s), 7,28-7,44 (7H, m), 7,86-7,90 (2H, m);

LRMS APCI m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 **Bereiding 136: 3-{(2R)-2-[(2R)-2-(4-benzyloxy-3-formylaminofenyl)-2-(t-butyldimethylsilanyloxy)ethylamino]-propyl}benzoëzuur-benzylester**

15

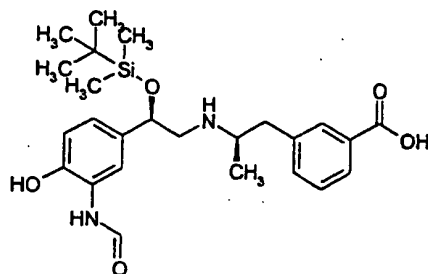


20 Preparaat 135 (3,70 g, 13,8 mmol) en preparaat 12 (3,20 g, 6,9 mmol) werden 26 uur tot 90°C verwarmd. Men liet het mengsel afkoelen en het werd verdund met dichloormethaan (100 ml). De organische laag werd gewassen met verzadigde natriumwaterstofcarbonaat (200 ml) en onder vacuüm gecon-

25 centreerd. Het ruwe materiaal werd gezuiverd met chromatografie (x 2) waarbij geëluëerd werd met ethylacetaat:heptaan, 0:100 tot 40:60, met als opbrengst 2,0 g (52%) van de titelverbinding.

LRMS APCI m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 137: 3-((2R)-2-((2R)-2-(t-butyltrimethylsilyloxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)ethylamino)propyl)-benzoëzuur

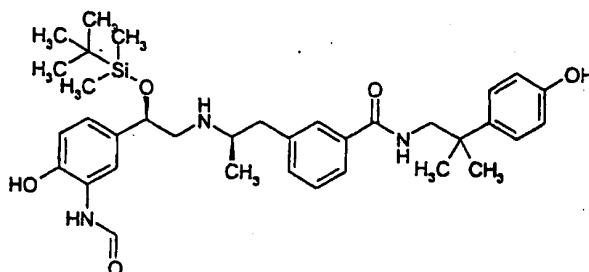


Preparaat 136 (2,0 g, 3,1 mmol) en palladium-op-kool (10%, 205 mg) in methanol (100 ml) werden gedurende 20 uur gehydrogeneerd bij 60 psi/kamertemperatuur. Een oplossing van ammoniak in methanol (2 M, 50 ml) werd toegevoegd en men liet het mengsel 2 min roeren. Het mengsel werd vervolgens gefiltreerd via een filterhulpstof die gewassen werd met de oplossing van ammoniak in methanol (2 M, 250 ml), en de verkregen organische extracten werden geconcentreerd met als opbrengst een donkergroene vaste stof. Het ruwe materiaal werd gezuiverd met chromatografie waarbij geëluëerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 100:0:0 tot 75:20:5, met als opbrengst de titelverbinding als een donkergroene vaste stof (131 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : -0,18 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,77 (9H, s), 0,89 (3H, d), 2,61-2,68 (2H, m), 2,65-2,73 (2H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 7,83 (2H, d), 7,70-7,75 (2H, m), 8,00 (d), 8,25 (s), 9,53 (s);

LRMS APCI m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Bereiding 138: 3-((2R)-2-[(2R)-2-(t-butyldimethylsilyl-
oxy)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)ethylamino]propyl)-N-
[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]benzamide**



10

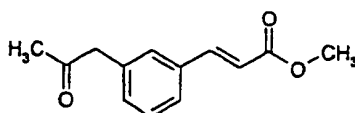
De titelverbinding werd bereid met 4-(2-amino-1,1-dimethylethyl)fenol-hydrochloride (*Acta Chem. Scand.* 8, 1203, 1207; 1954), met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 27.

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : -0,24 (3H, s), -0,08 (3H, s), 0,76 (9H, s), 0,99 (3H, d), 1,28 (6H, s), 2,54-2,92 (5H, m), 3,46 (2H, s), 4,60-4,63 (1H, m), 6,66-6,70 (3H, m), 6,77-6,80 (1H, dd), 7,20-7,34 (4H, m), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,92-7,93 (1H, d), 8,21 (s), 8,55 (s);

20 LRMS APCI m/z 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Bereiding 139: Methyl-(2E)-3-[3-(2-oxopropyl)fenyl]-acrylaat

25



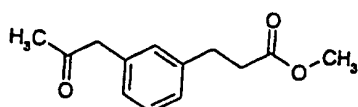
Een oplossing van 3-broomfenylaceton (50,0 g, 235 mmol),
30 methylacrylaat (40,4 g, 469 mmol), palladium(II)acetaat (7,9 g, 35,2 mmol), tri-ortho-tolylfosfine (21,4 g, 70,4 mmol) en triethylamine (82 ml) in acetonitril (900 ml) werd gedurende 16 uur bij refluxtemperatuur onder een stikstofatmosfeer verwarmd. Het reactiemengsel werd afge-
35 koeld tot kamertemperatuur en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd. Zuivering met flashkolomchromatografie waarbij geëlueerd werd met pentaan:ethylacetaat, 90:10 tot

70:30, gaf de titelverbinding als een oranje olie (54,3 g).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,15 (3H, s), 3,70 (2H, s), 3,77 (3H, s), 6,43-6,39 (1H, d), 7,20-7,18 (1H, d), 7,34-7,31 (2H, t), 7,41-7,39 (1H, d), 7,66-7,62 (1H, d);

LRMS ESI m/z 241 [M+Na]⁺, 217 [M-H]⁻

Bereiding 140: Methyl-3-[3-(2-oxopropyl)fenyl]propanoaat

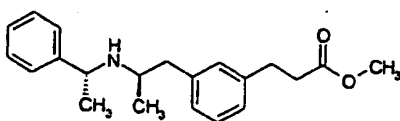


Werd bereid volgens de werkwijze die gebruikt werd voor bereiding 26, met gebruik van preparaat 139, met als opbrengst de titelverbinding als een oranje olie.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,14 (3H, s), 2,64-2,60 (2H, t), 2,96-2,92 (2H, t), 3,66 (5H, s), 7,05-7,04 (2H, d), 7,11-7,09 (1H, d), 7,27-7,23 (1H, q);

LRMS ESI m/z 243 [M+Na]⁺, 219 [M-H]⁻

Bereiding 141: Methyl-[3-((2R)-2-[(1R)-1-fenylethyl]-amino)propyl]fenyl]propanoaaathydrochloride



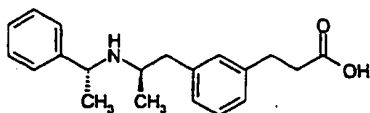
Werd bereid volgens de werkwijze die gebruikt werd voor bereiding 19, met gebruik van preparaat 140, met als opbrengst de titelverbinding als een witte kristallijne vaste stof.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,18-1,16 (3H, d), 1,71-1,69 (3H, d), 2,62-2,56 (3H, m), 2,89-2,85 (2H, t), 3,20-3,12 (1H, m), 3,34-3,29 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,64-4,59 (1H, q), 6,92-6,91 (2H, d), 7,12-7,10 (1H, d), 7,23-7,19 (1H, t), 7,54-7,47 (5H, m);

LRMS ESI m/z 326 [M+H]⁺

Bereiding 142: 3-{3-[(2R)-2-((1R)-1-fenylethylamino)-propyl]fenyl}propionzuur

5

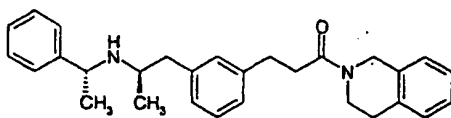


10 Preparaat 141 (3,25 g, 8,98 mmol) en natriumhydroxide (5 M, 9,0 ml, 45,0 mmol) werden gedurende 18 uur geroerd in 1,4-dioxaan (40 ml) en water (40 ml). Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het materiaal werd opgelost in water, tot pH 6 aangezuurd met zoutzuur (2 M), dat vast
15 werd in 18 uur. De vaste stof werd afgefiltreerd en onder vacuüm gedroogd (1,0 g, 36%). Het filtraat werd geconcentreerd en tetrahydrofuran werd toegevoegd en het mengsel werd gefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt waarbij een schuim achterbleef dat gesuspenderd werd in diethylether
20 (x 3), met als opbrengst een kleurloos schuim (1,96 g, 70%).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,13 (3H, d), 1,62 (3H, d), 2,42 (2H, t), 2,55-2,64 (1H, m), 2,84 (2H, t), 3,08-3,42 (2H, m), 4,46-4,52 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,98 (1H, s), 7,11-
25 7,22 (2H, m), 7,45-7,52 (5H, m);
LCMS APCI m/z 312 [M+H]⁺

Bereiding 143: 1-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-yl)-3-{3-[(2R)-2-((1R)-1-fenylethylamino)propyl]fenyl}propaan-1-on

30

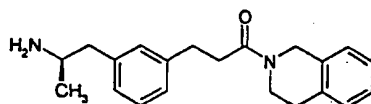


35 Preparaat 142 (1,95 g, 6,27 mmol), triethylamine (2,62 ml, 19,0 mmol) in dichloormethaan (80 ml) werden behandeld met 2-chloor-1,3-dimethylimidazolinehexafluorfosfaat (1,75 g,

- 6,27 mmol) en men liet de verkregen oplossing 3 uur roeren. Het oplosmiddel werd verwijderd en het residu werd opgenomen in ethylacetaat en gewassen met een verzadigde oplossing van natriumwaterstofcarbonaat (3 x 20 ml) en pekel (3 x 20 ml), en gedroogd (Na₂SO₄). Na filtratie en verwijdering van het oplosmiddel werd het materiaal gezuiverd met chromatografie waarbij geëlueerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 99,7:0:0,3 tot 96,7:3:0,3. Het product werd ingedampt uit diethylether (x 3) met als opbrengst een halfvaste stof (2,3 g, 86%).
- ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, d), 1,30 (3H, d), 2,42-2,50 (1H, m), 2,64-2,98 (8H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,78-3,96 (2H, m), 4,51 (1H, s), 4,72 (1H, s), 6,88-7,38 (13H, m);
- LCMS APCI m/z 427 [M+H]⁺

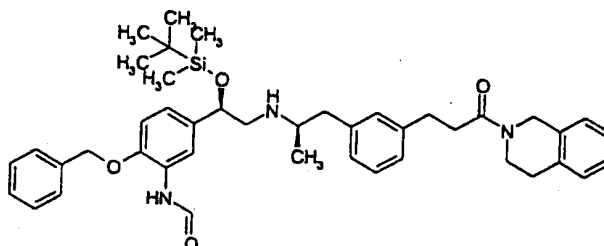
Bereiding 144: 3-[3-((2R)-2-aminopropyl)fenyl]-1-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-yl)propaan-1-on

20



- Preparaat 143 (2,20 g, 5,16 mmol), ammoniumformiaat (1,63 g, 26,0 mmol) en palladiumhydroxide (500 mg) in ethanol (40 ml) werden gedurende 4 uur bij 70°C verwarmd en geróerd. Het mengsel werd gefiltreerd door een filterhulpstof en het oplosmiddel werd verwijderd. Het materiaal werd gezuiverd met chromatografie waarbij geëlueerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 99,7:0:0,3 tot 94,7:5:0,3, met als opbrengst een kleurloze olie die ingedampt werd uit diethylether (x 3) (1,26 g, 76%).
- ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: rotameren 1,10/1,11 (3H, 2 x d), 2,43-2,48 (1H, m), 2,62-2,76 (3H, m), 2,78-2,86 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,58 (1H, t), 3,81 (1H, t), 4,53/4,73 (2H, 2 x s), 6,98-7,24 (8H, m);
- LCMS APCI m/z 323 [M+H]⁺

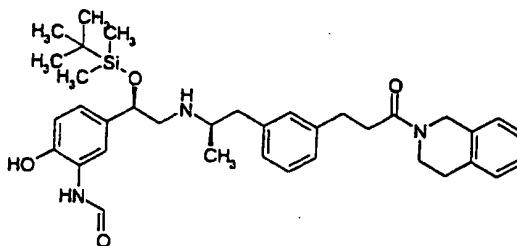
Bereiding 145: N-{2-benzyloxy-5-[(1R)-1-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-yl)-3-oxo-propyl]fenyl}-1-methylethylamino)ethyl]-fenyl}formamide;



De titelverbinding werd bereid met preparaat 144 en preparaat 12, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van bereiding 136 (216 mg, 67%).

- ¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: rotameren -0,19 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,82 (9H, s), 0,98-1,04 (3H, s), 2,48-2,96 (11H, m), 3,57-3,62/3,72-3,76 (2H, m), 4,53-4,70 (3H, m), 5,18 (2H, m), 6,87-6,97 (3H, m), 6,99-7,18 (7H, m), 7,28-7,39 (3H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 8,20 (d), 8,31 (d);
- LCMS APCI m/z 707 [M+H]⁺

Bereiding 146: N-{5-[(1R)-1-(t-butyldimethylsilanyloxy)-2-((1R)-2-{3-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-yl)-3-oxo-propyl]fenyl}-1-methylethylamino)ethyl]-2-hydroxyfenyl}-formamide



Werd bereid met gebruik van het amide van bereiding 145 en de werkwijze die beschreven is voor bereiding 15, met als opbrengst een bruin schuim (280 mg, 100%).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: rotameren -0,14 (3H, s), -0,03 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,08-1,12 (3H, m), 2,54-3,20 (11H,

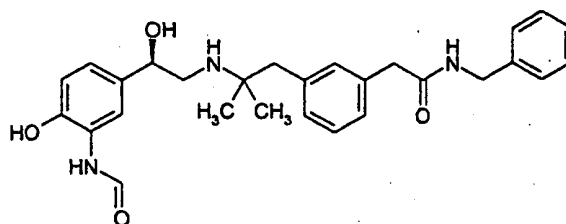
m), 3,60-3,65/3,74-3,77 (2H, 2 x t), 4,56-4,66 (2H, 2 x s), 4,78-4,84 (1H, m), 6,80-7,24 (1H, m), 8,10 (s), 8,31 (s);

LCMS APCI m/z 617 [M+H]⁺

5

Voorbeeld 1: N-benzyl-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-aceetamide

10



15 Preparaat 15 (24 mg, 40 μ mol), mierzuur (0,5 ml), tetrahydrofuran (5 ml) en water (0,5 ml) werden gedurende 18 uur verwarmd tot 90°C. Nog een portie mierzuur (0,5 ml) en tetrahydrofuran (5 ml) werden toegevoegd en het verwarmen werd nog eens 18 uur voortgezet. Het oplosmiddel werd
20 verwijderd en het product werd gezuiverd met chromatografie (0 - 10% methanol in dichloormethaan + 0,3% ammoniak). Het product werd opgelost in methanol (x 3) en de oplossing werd ingedampt (10 mg).

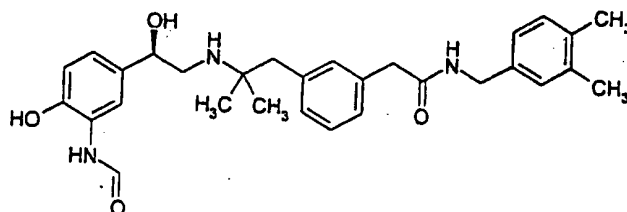
¹HNMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1,05-1,09 (6H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,53 (2H, s),
25 4,35 (2H, s), 4,65 (1H, dd), 6,82-6,86 (1H, m), 6,99 (1H, dd), 7,03-7,06 (1H, m), 7,13-7,28 (7H, m), 8,08 (d), 8,28 (s), 8,55 (s), 8,61 (s);

MS (APCI) m/z 476 [M+H]⁺;

30 HRMS C₂₈H₃₃N₃O₄ 476,2544 [M+H]⁺, gevonden 476,2533.

Voorbeeld 2: N-(3,4-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)acetamide

5



10 Werd bereid met gebruik van het amide van bereiding 16 en de werkwijze die voor voorbeeld 1 beschreven is.

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 1,05-1,08 (6H, m), 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,67-2,94 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,62 (1H, dd), 4,65 (1H, dd), 6,81-7,06 (6H, m), 7,12-7,24 (3H, m), 8,07 (d), 8,27 (s), 8,55 (s), 8,61 (s);

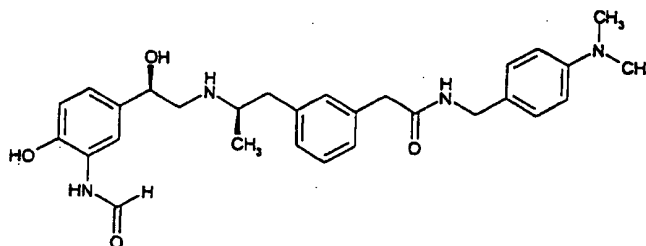
15

MS (APCI) m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ 504,2857 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gevonden 504,2842.

Voorbeeld 3: N-[4-(dimethylamino)benzyl]-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]-2-hydroxyethylamino)propyl]fenyl}acetamide

20



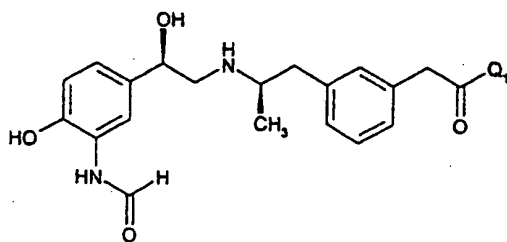
25

Een mengsel van het product van bereiding 27 (131 mg, 0,21 mmol) en triethylaminetrihydrofluoride (16 μl , 0,10 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml) werd 3 dagen bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëlueerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 100:0:0 tot 90:10:1, met als opbrengst de titelverbinding als een bruin schuim in een opbrengst van 36%, 18 mg.

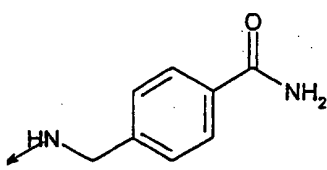
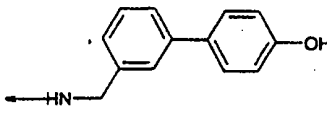
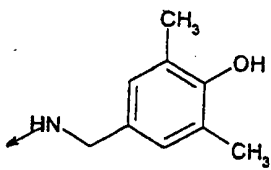
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,07 (3H, m), 2,57 (1H, dd), 2,67-2,76 (2H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 2,87 (6H, s), 3,47 (1H, m), 4,23 (2H, s), 4,68 (1H, dd), 6,67-6,71 (2H, m), 6,77-6,79 (2H, d), 6,90 (1H, m), 6,97-7,70 (m, 6H), 7,97 (d), 8,27 (s), 8,35 (s);
LRMS APCI m/z 619 $[\text{M}+\text{H}]^+$

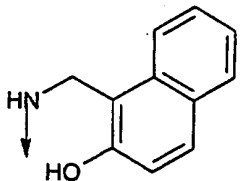
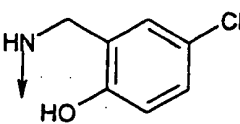
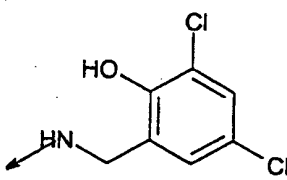
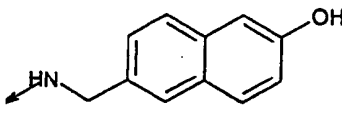
Voorbeelden 4 tot 12

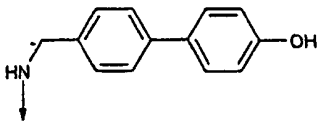
De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor voorbeeld 3 beschreven is. Het betreffende uitgangsmateriaal werd gedurende 18-72 uur bij kamertemperatuur behandeld met 1 - 1,1 eq. triethylaminetrihydrofluoride.



No.	Q_1	Gegevens	Opbrengst
4		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,00 (3H, d), 2,09 (3H, s), 2,55 (1H, dd), 2,64-2,71 (2H, m), 2,83-2,93 (2H, m), 3,13 (m, 1H), 3,49 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,64-4,69 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,89 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 7,06 (1H, m), 7,09-7,19 (4H, m), 7,45 (2H, d), 7,99 (d), 8,03 (s), 8,28 (s), 8,35 (s); LRMS APCI m/z 517 $[\text{M}-\text{H}]^-$	17%

5		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,09 (3H, d), 2,60 (1H, dd), 2,74-2,82 (2H, m), 2,90-2,96 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,61 (1H, dd), 6,78 (1H, d), 6,91 (1H, dd), 7,02 (1H, d), 7,08-7,10 (1H, m), 7,12-7,25 (3H, m), 7,29 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,99 (d), 8,28 (s), 8,56 (s); LRMS APCI m/z 503 [M-H] ⁻	12%
*6		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,05, 1,07 (3H, d), 2,54-3,06 (5H, m), 3,53 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,60-4,65 (1H, m), 6,80-7,42 (14H, m), 8,00 (1H, s), 8,27 (s), 8,59 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	10%
*7		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,07, 1,08 (3H, d), 2,14 (6H, s), 2,54-3,02 (5H, m), 3,47 (2H, s), 4,18 (2H, m), 4,56-4,64 (1H, m), 6,76-7,22 (8H, m), 7,97 (1H, s), 8,27 (s), 8,56 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	31%

*8		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,96, 0,97 (3H, d), 2,42-2,84 (5H, m), 3,46 (2H, s), 4,54-4,60 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,76-7,40 (8H, m), 7,66-7,74 (3H, m), 7,85-7,91 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,27 (s), 8,54 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	38%
*9		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,07, 1,08 (3H, d), 2,58-3,00 (5H, m), 3,51 (2H, s), 4,29 (2H, s), 4,58-4,64 (1H, m), 6,71-7,23 (9H, m), 7,96 (1H, s), 8,28 (s), 8,56 (s); LRMS APCI m/z 512 [M+H] ⁺	25%
*10		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,09, 1,10 (3H, d), 2,58-3,04 (5H, m), 3,52 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,60-4,64 (1H, m), 7,05-7,24 (8H, m), 7,97 (1H, s), 8,29 (s), 8,57 (s); LRMS APCI m/z 546 [M+H] ⁺	24%
*11		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,02, 1,04 (3H, d), 2,54-2,94 (5H, s), 3,52 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,55-4,60 (1H, m), 6,76-7,29 (9H, m), 7,53-7,61 (3H, m), 7,96 (1H, s), 8,28 (s), 8,55 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	30%

*12		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,05, 1,06 (3H, d), 2,46- 2,98 (5H, m), 3,51 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,52- 4,60 (1H, m), 6,75-7,25 (10H, m), 7,39-7,47 (4H, m), 7,96 (1H, s), 8,27 (s), 8,54 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	35%
-----	---	--	-----

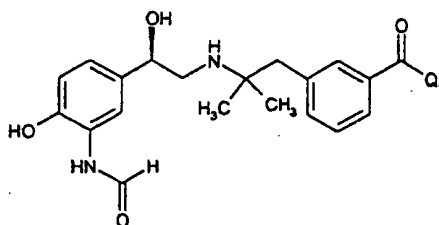
* de ruwe verbindingen werden als azeotroop gedestilleerd met een 2 M oplossing van ammoniak in methanol vóór zuivering met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëlu-
5 eerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak 90:10:1. Dit werd gevolgd door verdere azeotropen in methanol (x 3) en diethylether (x 3) met als opbrengst de gewenste producten als witte vaste stof.

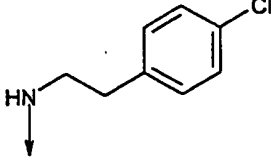
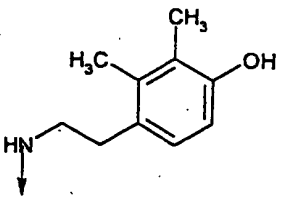
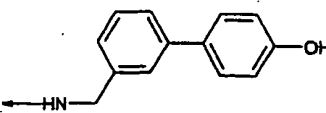
10

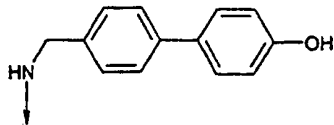
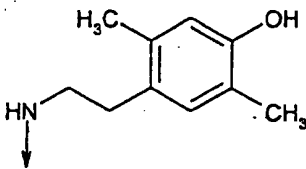
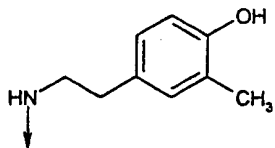
Voorbeelden 13 tot 23

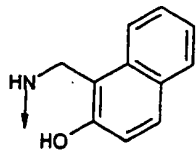
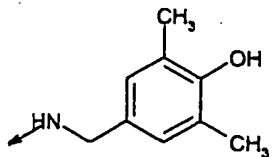
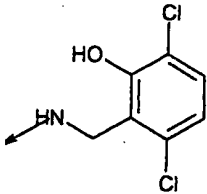
De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor voor-
15 beeld 3 beschreven is. Het betreffende uitgangsmateriaal werd gedurende 18-72 uur bij kamertemperatuur behandeld met 1 - 1,1 eq. triethylaminetrihydrofluoride.

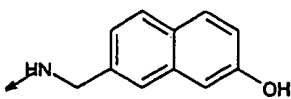
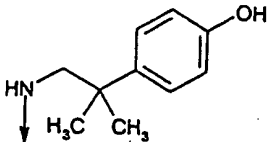
20



No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
13		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,09, 1,10 (3H, 2 x s), 1,14, 1,16 (3H, 2 x s), 2,76-3,04 (6H, m), 3,56 (2H, m), 4,67 (1H, dd), 6,84 (1H, d), 7,02 (1H, m), 7,20-7,28 (4H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,60- 7,67 (2H, m), 8,12 (1H, d), 8,29 (s), 8,64 (s); LRMS ESI m/z 534 [M+Na] ⁺	65%
14		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,70-3,02 (6H, m), 3,51 (2H, t), 4,62- 4,68 (1H, m), 6,79-6,81 (1H, m), 6,82-6,87 (2H, m), 7,01-7,07 (1H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 7,69 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 520 [M+H] ⁺	90%
*15		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,72-2,98 (4H, m), 4,58-4,67 (3H, m), 6,77- 7,00 (4H, m), 7,16-7,73 (10H, m), 8,04 (1H, s), 8,27 (s), 8,59 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	39%

16		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,72-3,00 (4H, m), 4,54-4,70 (3H, m), 6,78-6,86 (3H, m), 6,97-6,99 (1H, d), 7,34-7,58 (8H, m), 7,71-7,76 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,27 (s), 8,59 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	41%
*17		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,16 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,75-3,06 (6H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,83-6,88 (3H, m), 7,02-7,04 (1H, m), 7,32-7,41 (2H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 8,11 (s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 520 [M+H] ⁺	40%
*18		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,71-3,00 (6H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,63-6,65 (1H, m), 6,83-7,39 (6H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	43%

*19		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,77-3,00 (4H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,38-6,40 (1H, m), 6,81-6,83 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, d), 7,26-7,48 (5H, m), 7,70-7,78 (4H, m), 8,06 (1H, s), 8,28 (s), 8,60 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	33%
*20		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,15 (3H, s), 2,17 (6H, s), 2,75-3,00 (4H, m), 4,37-4,46 (2H, m), 4,64-4,82 (1H, m), 6,79-6,82 (1H, m), 6,91 (2H, s), 6,97-7,01 (1H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,68-7,74 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,28 (s), 8,61 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	48%
*21		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,13 (3H, s), 1,18 (3H, s), 2,80-3,06 (4H, m), 4,52 (2H, m), 4,64-4,77 (1H, m), 6,82-6,84 (1H, m), 7,00-7,25 (3H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,73-7,78 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,62 (s); LRMS APCI m/z 546 [M+H] ⁺	20%

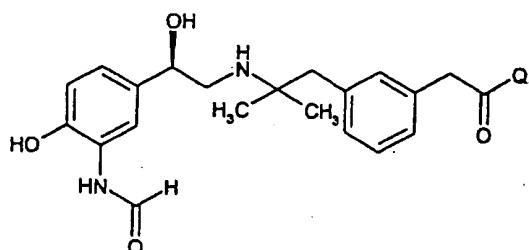
*22		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,07 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,73-2,98 (4H, m), 4,63-4,76 (3H, m), 6,75-6,78 (1H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,33-7,40 (3H, m), 7,60-7,80 (5H, m), 8,04 (1H, s), 8,26 (s), 8,60 (s); LRMS APCI m/z 528 [M+H] ⁺	62%
*23		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,07 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,33 (6H, s), 2,74-2,96 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,56-4,70 (2H, m), 6,72-6,74 (1H, d), 6,82-6,84 (1H, d), 7,04 (1H, m), 7,20-7,36 (4H, m), 7,49-7,57 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 520 [M+H] ⁺	35%

Voorbeeld 14: werd als azeotroop met een 2 M oplossing van ammoniak in methanol gedestilleerd vóór zuivering.

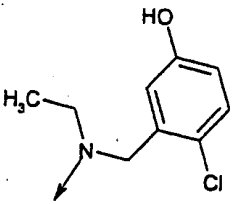
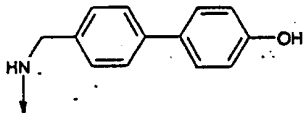
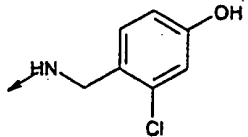
- 5 * De ruwe verbindingen werden als azeotroop met een 2 M oplossing van ammoniak in methanol gedestilleerd vóór zuivering met kolomchromatografie op silicagel, waarbij geë-lueerd werd met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak 90:10:1. Dit werd gevolgd door verdere azeotropen in me-
10 thanol (x 3) en diethylether (x 3) met als opbrengst de gewenste producten als witte vaste stof.

Voorbeelden 24 tot 27

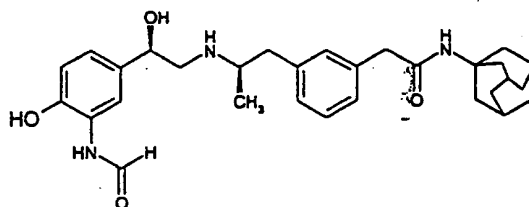
De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor voorbeeld 3 beschreven is. Het betreffende uitgangsmateriaal werd bij kamertemperatuur gedurende 18-72 uur behandeld met 1 - 1,1 eq. triethylaminetrihydrofluoride.



No.	Q ₁	Gegevens	Opbrengst
24		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,01 (3H, s), 1,03 (3H, s), 2,63-2,87 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,84 (3H, s), 4,38 (2H, s), 4,56-4,60 (1H, m), 6,78-6,80 (1H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,00-7,02 (1H, m), 7,11-7,20 (4H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,87-7,89 (2H, d), 7,98-7,99 (d), 8,21 (s), 8,54 (s); LRMS ESI m/z 534 [M+H] ⁺	75%

25		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,96-1,04 (9H, m), 2,60-2,88 (4H, m), 3,16-3,33 (2H, m), 3,66, 3,79 (2H, 2 x s), 4,61, 4,66 (2H, 2 x s), 4,64, 4,79 (1H, m), 6,56 (1H, m), 6,73-6,79 (2H, m), 6,92-7,19 (6H, m), 7,98 (1H, m), 8,23 (s), 8,65 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	41%
26		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,98 (3H, s), 1,00 (3H, s), 2,61-2,84 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,54-4,57 (1H, m), 6,75-6,77 (3H, m), 6,91-6,94 (1H, m), 6,96-6,99 (1H, m), 7,08-7,18 (6H, m), 7,33-7,40 (4H, m), 7,98 (s), 8,21 (s), 8,56 (s); LRMS ESI m/z 568 [M+H] ⁺	93%
27		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,66-2,93 (4H, m), 3,52 (2H, m), 4,34 (2H, s), 4,61 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,79 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,99-7,22 (6H, m), 8,06 (1H, d), 8,28 (s), 8,61 (s); LRMS APCI m/z 526 [M+H] ⁺	44%

Voorbeeld 28: N-1-adamantyl-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-[3-(formylamino)fenyl]-2-hydroxyethyl)amino)propyl]fenyl}-aceetamide

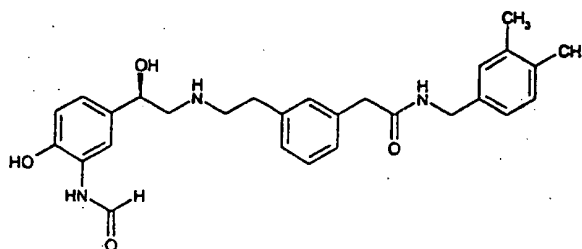


10 Een mengsel van het product van bereiding 34 (500 mg, 0,81 mmol) en ammoniumfluoride (200 mg, 5,4 mmol) in methanol (5 ml) en water (1,5 ml) werd 18 uur bij 40°C verwarmd. Het reactiemengsel werd vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd gezuiverd met kolomchromatografie op silicagel waarbij geëluëerd werd met dichloorme-
15 thaan:methanol:0,88 ammoniak, 90:10:0,1, met als opbrengst de titelverbinding als een schuim in een opbrengst van 84%, 347 mg.

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,05-1,10 (m, 3H), 1,64-1,74 (6H, m), 1,98-2,03 (9H, m), 2,36-2,98 (5H, m), 3,36 (2H, s),
20 4,46-4,60 (1H, m), 6,46-7,20 (6H, m), 7,96 (1H, s), 8,28 (s), 8,56 (s);

LRMS ESI m/z 506 [M+H]⁺

25 **Voorbeeld 29: N-(3,4-dimethylbenzyl)-2-{3-[2-((2R)-2-[3-(formylamino)-4-hydroxyfenyl]-2-hydroxyethyl)amino)ethyl]-fenyl}aceetamide**



35 De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 102, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van de voorbeelden 4 - 12, als een vaste stof.

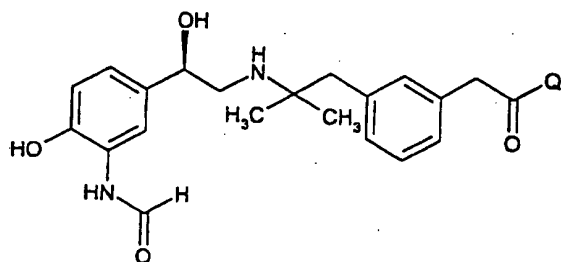
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,20 (6H, m), 3,00 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,56 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,81 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,98 (2H, m), 7,05 (2H, m), 7,20 (4H, m), 7,30 (1H, t), 8,10 (s), 8,30 (s);

5 LRMS ESI m/z 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Voorbeelden 30 tot 37

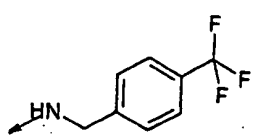
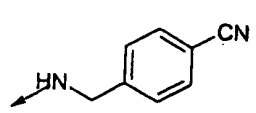
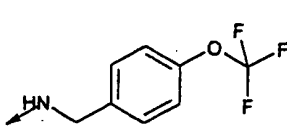
De volgende verbindingen, met de algemene formule die
10 hierna getoond wordt, werden bereid met gebruik van een
werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor voor-
beeld 3 beschreven is. Het betreffende uitgangsmateriaal
werd bij kamertemperatuur gedurende 18-72 uur behandeld
met 1 - 1,1 eq. triethylaminetrihydrofluoride.

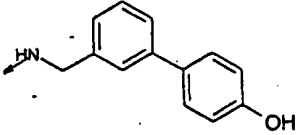
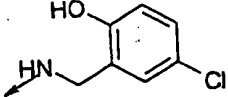
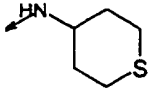
15

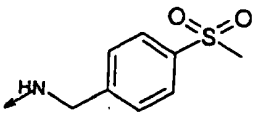


20

No.	Q_1	Gegevens	Op- brengst
30		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 0,94 (3H, s), 0,97 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,56-2,81 (4H, m), 3,43 (2H, s), 4,21 (2H, s), 4,52-4,55 (1H, m), 6,73 (1H, m), 6,89-6,95 (2H, m), 7,03-7,13 (7H, m), 7,98 (d), 8,19 (s), 8,52 (s); LRMS ESI m/z 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$	26%

31		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,99 (3H, s), 1,01 (3H, s), 2,60-2,85 (4H, m), 3,49 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,54-4,59 (1H, m), 6,75 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 6,98 (1H, d), 7,08-7,18 (3H, m), 7,31 (2H, d), 7,48 (2H, d), 8,00 (d), 8,22 (s), 8,64 (s); LRMS APCI m/z 544 [M+H] ⁺	27%
32		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,97 (3H, s), 1,00 (3H, s), 2,59-2,86 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,53-4,56 (1H, m), 6,74 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,98 (1H, bd), 7,08-7,17 (3H, m), 7,29 (2H, d), 7,55 (2H, d), 8,00 (1H, d), 8,22 (s), 8,64 (s); LRMS ESI m/z 501 [M+H] ⁺	38%
33		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,00 (3H, s), 1,02 (3H, s), 2,62-2,86 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,55-4,58 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 7,14-7,23 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,31 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,29 (s), 8,64 (s); LRMS APCI m/z 560 [M+H] ⁺	49%

34		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,93 (3H, s), 0,96 (3H, s), 2,51-2,83 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,52-4,55 (1H, m), 6,73- 6,76 (3H, m), 6,90-6,97 (2H, m), 7,04-7,06 (2H, m), 7,12-7,14 (2H, m), 7,20- 7,33 (5H, m), 7,99 (1H, bs), 8,21 (s), 8,54 (s); LRMS APCI m/z 568 [M+H] ⁺	82%
35		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,99 (3H, s), 1,01 (3H, s), 2,61-2,86 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,23 (2H, s), 4,55-4,58 (1H, m), 6,64- 6,66 (1H, m), 6,75-6,79 (1H, m), 6,92-7,16 (8H, m), 7,99 (1H, d), 8,22 (s), 8,54 (s); LRMS APCI m/z 526 [M+H] ⁺	50%
36		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,02 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,44-1,55 (2H, m), 2,00- 2,04 (2H, m), 2,52-2,87 (8H, m), 2,39 (2H, s), 3,55-3,61 (1H, m), 4,56- 4,59 (1H, m), 6,76 (1H, d), 6,93-6,98 (2H, m), 7,07- 7,16 (3H, m), 8,00 (1H, d), 8,23 (s), 8,55 (s); LRMS APCI m/z 486 [M+H] ⁺	40%

37		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,08 (3H, s), 2,67-2,95 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,56 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,60 (1H, dd), 6,81 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 7,14- 7,25 (4H, m), 7,44 (2H, d), 7,84 (2H, d), 8,06 (1H, d), 8,28 (s), 8,61 (s); LRMS APCI m/z 554 [M+H] ⁺	
----	---	--	--

Voorbeelden 38 tot 46

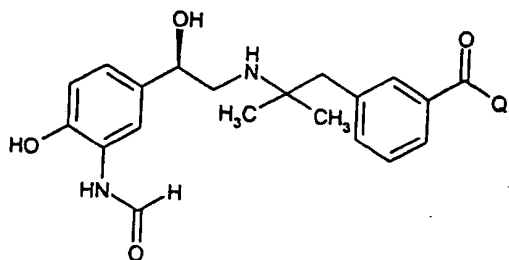
5

De betreffende amiden, triethylaminetrihydrofluoride (1 equivalent) in tetrahydrofuran (5 ml) werden gedurende 2 dagen geroerd bij kamertemperatuur. Het mengsel werd vervolgens onder vacuüm geconcentreerd en het residu werd

10 behandeld met een oplossing van ammoniak in methanol en ingedampt (x 3) met als opbrengst een schuim dat opgenomen werd in dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 90:10:1, gefiltreerd werd en vervolgens gezuiverd werd met kolom-

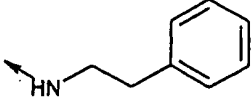
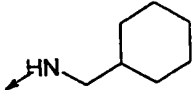
15 dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 90:10:1, met als opbrengst de titelverbinding als een film die opgelost werd in methanol en ingedampt werd (x 3), vervolgens gesuspendeerd werd in diethylether en ingedampt werd (x 3) met als opbrengst een witte vaste stof.

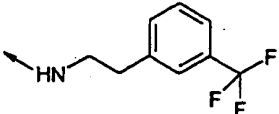
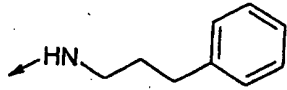
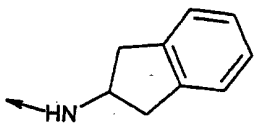
20

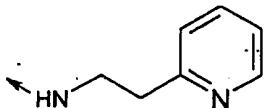
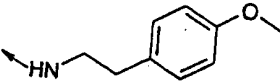
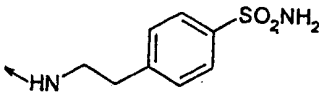


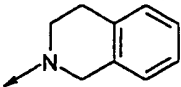
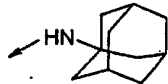
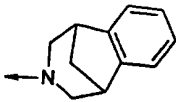
25

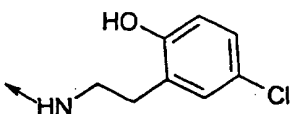
1028597

No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
38		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,07 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,73-3,00 (6H, m), 3,57- 3,62 (2H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 6,83 (1H, d), 7,01-7,05 (1H, m), 7,16- 7,40 (7H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 8,09 (1H, d), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 476 [M+H] ⁺	52%
39		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 0,94-1,34 (11H, m), 1,58- 1,80 (6H, m), 2,74-3,00 (4H, m), 3,14-3,30 (2H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 6,83 (1H, d), 7,02-7,06 (1H, m), 7,32-7,31 (2H, m), 7,37- 7,73 (2H, m), 8,07 (1H, d), 8,30 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 468 [M+H] ⁺	65%
40		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,09 (3H, s), 1,11 (3H, s), 1,46-1,80 (6H, m), 2,76- 2,95 (4H, m), 3,35 (2H, bs), 3,69 (2H, bs), 4,62- 4,65 (1H, m), 6,82 (1H, d), 6,99-7,02 (1H, m), 7,18- 7,30 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 8,04 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 438 [M+H] ⁺	69%

41		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,69-3,03 (6H, m), 3,47- 3,67 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,82 (1H, d), 7,00-7,06 (1H, m), 7,30- 7,64 (8H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 542 [M+H] ⁺	52%
42		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,88-1,98 (2H, m), 2,64- 2,80 (4H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,38-3,46 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,81 (1H, d), 6,98-7,08 (1H, m), 7,10-7,30 (5H, m), 7,30- 7,40 (2H, m), 7,62-7,70 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,27 (s), 8,61 (s); LRMS APCI m/z 488 [M+H] ⁺	59%
43		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,06 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,71-3,04 (8H, m), 4,50- 4,80 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,96-7,06 (1H, m), 7,11- 7,20 (4H, m), 7,31-7,42 (2H, m), 7,68-7,71 (2H, m), 8,06 (1H, d), 8,27 (s), 8,61 (s); LRMS APCI m/z 488 [M+H] ⁺	56%

44		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,70-2,97 (4H, m), 3,06 (2H, t), 3,71 (2H, t), 4,64-4,68 (1H, m), 6,82- 6,86 (1H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,19-7,38 (4H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,72 (1H, t), 8,08 (1H, s), 8,28 (s), 8,45 (1H, d), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 477 [M+H] ⁺	62%
45		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,70-3,00 (6H, m), 3,50- 3,60 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,63-4,66 (1H, m), 6,80- 6,86 (3H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,12 (2H, d), 7,30-7,39 (2H, m), 7,60- 7,65 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	28%
46		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,13 (3H, s), 1,18 (3H, s), 2,75-3,06 (6H, m), 3,62 (2H, t), 4,68-4,75 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,37-7,45 (4H, m), 7,62- 7,70 (2H, m), 7,80 (2H, d), 8,12 (1H, s), 8,30 (s), 8,64 (s); LRMS APCI m/z 555 [M+H] ⁺	27%

47		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,14-1,24 (6H, m), 2,80-3,06 (7H, m), 3,80-3,84 (1H, bs), 3,93-3,97 (1H, bs), 4,55-4,59 (1H, bs), 4,68-4,73 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,00-7,15 (3H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,82-7,87 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,28 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 488 [M+H] ⁺	57%
48		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,14 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,74 (6H, s), 2,07 (3H, s), 2,15 (6H, s), 2,76-3,10 (4H, m), 4,56 (1H, bs), 4,64-4,72 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,31-7,39 (2H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,30 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 506 [M+H] ⁺	8%
49		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,00-1,08 (6H, m), 2,00 (1H, d), 2,26-2,38 (1H, m), 2,63-3,30 (7H, m), 3,40-3,58 (2H, m), 4,46-4,56 (1H, d), 4,60-4,68 (1H, m), 6,58-6,68 (2H, m), 6,80-6,90 (1H, m), 6,96-7,34 (7H, m), 8,08 (1H, s), 8,30 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 514 [M+H] ⁺	19%

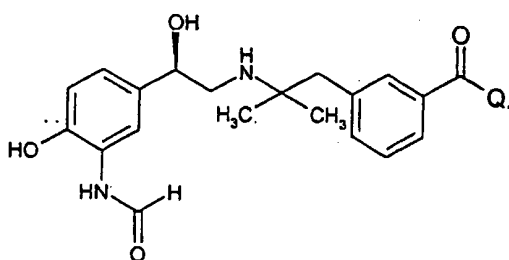
50		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,10 (3H, s), 1,14 (3H, s), 2,27-3,00 (6H, m), 3,57- 3,60 (2H, t), 4,63-4,71 (1H, m), 6,71 (1H, d), 6,82 (1H, d), 6,99-7,09 (3H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,61- 7,67 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 526 [M+H] ⁺	17%
----	---	--	-----

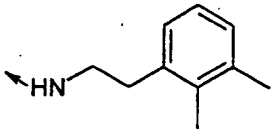
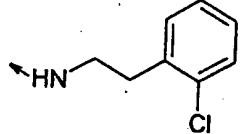
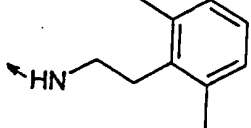
Voorbeelden 51 tot 55

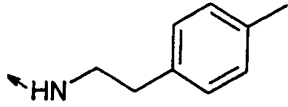
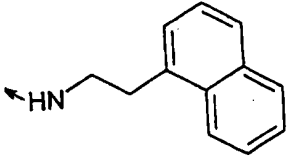
5

De volgende verbindingen, met de algemene formule die hierna getoond wordt, werden bereid met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die welke voor voorbeeld 3 beschreven is. Het betreffende uitgangsmateriaal werd bij kamertemperatuur gedurende 18-72 uur behandeld met 1 - 1,1 eq. triethylaminetrihydrofluoride.

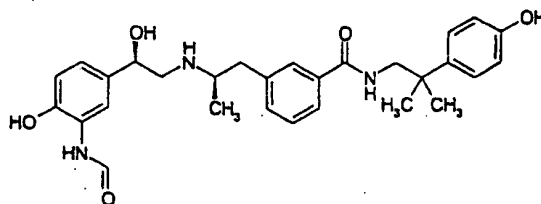
15



No.	Q ₁	Gegevens	Op- brengst
51		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,24 (6H, s), 2,69-3,01 (6H, m), 3,52-3,55 (2H, m), 4,62-4,66 (1H, m), 6,82- 6,84 (1H, m), 6,95-7,10 (4H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,60-7,70 (2H, m), 8,09 (1H, s), 8,28 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 504 [M+H] ⁺	81%
52		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,69-2,96 (4H, m), 3,01- 3,08 (2H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 4,62-4,65 (1H, m), 6,82 (1H, d), 7,00-7,03 (1H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,28-7,40 (4H, m), 7,61- 7,65 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,28 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 510 [M+H] ⁺	79%
53		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,05 (3H, s), 1,13 (3H, s), 2,34 (6H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 2,95-3,01 (4H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 4,64- 4,67 (1H, m), 6,83 (1H, d), 6,95-6,97 (3H, m), 7,02- 7,08 (1H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,67-7,73 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,29 (s), 8,63 (s); LRMS APCI m/z 504 [M+H] ⁺	96%

54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (3H, s), 1,11 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,69-2,98 (6H, m), 3,54-3,60 (2H, m), 4,62-4,65 (1H, m), 6,82 (1H, d), 7,00-7,14 (5H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,59- 7,67 (2H, m), 8,08 (1H, s), 8,29 (s), 8,62 (s); LRMS APCI m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$	86%
55		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,04 (3H, s), 1,12 (3H, s), 2,68-3,02 (4H, m), 3,62- 3,97 (2H, m), 3,70-3,74 (2H, m), 4,64-4,68 (1H, m), 6,83 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,34-7,48 (6H, m), 7,62 (1H, s), 7,65-7,67 (1H, m), 7,72-7,76 (1H, m), 7,80- 7,84 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,29 (s), 8,62 (s); LRMS APCI m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$	76%

Voorbeeld 56: 3-((2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl)-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]benzamide



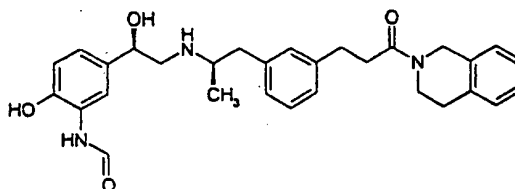
10

De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 138, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar

is met die van de voorbeelden 38 - 50, als een bruin glas (35 mg, 31%).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,03 (3H, d), 1,27 (6H, s), 2,56-2,90 (4H, m), 3,45 (2H, s), 4,55-4,58 (1H, m), 6,67-6,72 (3H, m), 6,85-6,87 (1H, m), 7,19-7,26 (5H, m), 7,38 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,91 (d), 8,21 (s), 8,51 (s);
LRMS APCI m/z 506 [M+H]⁺

Voorbeeld 57: N-{5-[(1R)-2-[(1R)-2-{3-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-yl)-3-oxopropyl]fenyl}-1-methylethylamino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyfenyl}formamide



De titelverbinding werd bereid uit het product van bereiding 138, met gebruik van een werkwijze die vergelijkbaar is met die van de voorbeelden 38 - 50, als een bruin glas (35 mg, 31%).

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,00-1,05 (3H, m), 2,48-2,92 (11H, m), 3,59 (1H, t), 3,73 (1H, t), 4,54-4,65 (3H, m), 6,75-7,18 (10H, m), 7,97 (s), 8,28 (d), 8,56 (d);
LRMS APCI m/z 502 [M+H]⁺

Het vermogen van de verbindingen met de formule (1) om te functioneren als krachtige β₂-agonisten die daarom relaxatie van de gladde spier mediëren, kan bepaald worden door het meten van het effect van bèta-2-adrenerge receptorstimulering op de door een elektrisch veld gestimuleerde samentrekking van stroken trachea van cavia's.

Trachea van cavia's

Mannetjes-, Dunkin-Hartley cavia's (475-525 g) worden gedood door verstikking met CO₂ en bloedaftapping uit de dijbeenslagader en de trachea wordt geïsoleerd. Van elk

dier worden vier preparaten verkregen, waarbij de ontleding onmiddellijk na de larynx begint en een lengte van 2,5 cm trachea weggenomen wordt. Het stuk trachea wordt geopend door het kraakbeen tegenover de tracheaspier in te kepen en vervolgens worden transversale coupes, 3-4 kraakbeenringen breed, gesneden. De verkregen strookpreparaten worden gesuspendeerd in orgaanbaden van 5 ml met gebruik van katoenen draden die door de bovenste en onderste kraakbeenbanden vastgemaakt worden. De stroken worden, zonder spanning, 20 minuten geëquilibreerd in een gemodificeerde Krebs Ringer buffer (Sigma K0507) die 3 μ M indomethacine (Sigma I7378), 10 μ M guanethidine (Sigma G8520) en 10 μ M atenolol (Sigma A7655) bevat, verwarmd bij 37°C en met gas bestaande uit 95% O₂/5% CO₂ behandeld, voordat een aanvangsspanning van 1 g toegepast wordt. Men laat de preparaten nog eens 30-45 minuten equilibreren, gedurende welke tijd ze twee keer met tussenpozen van 15 minuten opnieuw op spanning (op 1 g) gebracht worden. Veranderingen in de spanning worden geregistreerd en gevolgd via standaard isometrische transductors die gekoppeld zijn aan een systeem voor het verzamelen van gegevens (op bestelling ontworpen bij Pfizer). Na het equilibreren van de spanning worden de weefsels onderworpen aan stimulering met een elektrisch veld (EFS) met gebruik van de volgende parameters: reeksen van 10 sec om de 2 minuten, pulsbreedte 0,1 ms, 10 Hz en voortdurend precies maximaal voltage (25 volt) gedurende de gehele duur van het experiment. EFS van cholinerge zenuwen na de gangliën in de trachea heeft samentrekkingen van de gladde spier van één fase tot gevolg en het hoogtepunt van de krampen wordt geregistreerd. In de orgaanbaden vindt voortdurend infusie van de hiervoor beschreven Krebs Ringer buffer plaats door middel van een peristaltisch pompsysteem (stroomsnelheid van de pomp 7,5 ml/minuut) gedurende het gehele experiment, behalve wanneer een bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding toegevoegd wordt, dan wordt de pomp gestopt gedurende de tijd van het geven van een cumulatieve dosis aan het bad

en weer gestart nadat de maximale respons voor de uitwas-
singsperiode bereikt is.

Experimenteel protocol voor vaststelling van de kracht en
de effectiviteit

Na equilibratie op EFS wordt de peristaltische pomp
gestopt en worden de preparaten "bewerkt" met één enkele
dosis van 300 nM isoprenaline (Sigma I5627) om een maxima-
le respons vast te stellen in termen van remming van de
samentrekkende EFS-respons. De isoprenaline wordt vervol-
gens uitgewassen over een periode van 40 minuten. Na het
bewerken en herstel van het uitwassen wordt een standaard
curve voor isoprenaline opgezet voor alle weefsels (isop-
renaline curve 1) door middel van cumulatieve, bolustoe-
voeging aan het bad met gebruik van toenamen in concentra-
tie van een half log. Het concentratiebereik dat gebruikt
wordt, is 10^{-9} tot 10^{-6} M. Aan het eind van de isoprena-
linecurve worden de preparaten weer gedurende 40 minuten
gewassen vóór het opzetten van een tweede curve, ofwel
voor isoprenaline (als inwendige controle) ofwel voor een
bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding. Bèta-2-
agonistresponses worden uitgedrukt als het percentage rem-
ming van de EFS-respons. Gegevens voor de bèta-2-agonist
worden genormaliseerd door de remming uit te drukken als
een percentage van de maximale remming die geïnduceerd
wordt door isoprenaline in curve 1. De EC_{50} -waarde voor de
bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding heeft be-
trekking op de concentratie verbinding die nodig is om het
half maximale effect te veroorzaken. Gegevens voor bèta-2-
agonisten volgens de onderhavige uitvinding worden vervol-
gens uitgedrukt als de relatieve kracht voor isoprenaline
die gedefinieerd wordt door de verhouding (EC_{50} bèta-2-
agonist)/(EC_{50} isoprenaline).

Bevestiging van de door bèta-2 gemedieerde functionele activiteit

De bèta-2-agonistactiviteit van testverbindingen wordt bevestigd met gebruik van het hiervoor beschreven
 5 protocol, echter, vóór het construeren van de curve voor de bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding worden de preparaten vooraf geïncubeerd (gedurende minimaal 45
 10 minuten) met 300 nM ICI 118551 (een selectieve β 2-antagonist), hetgeen in het geval van een door een bèta-2 gemedieerd effect een verschuiving naar rechts van de dosis-responscurve van de testverbinding tot gevolg heeft.

Volgens een ander alternatief kan de kracht van een agonist voor de β 2-receptor van de verbindingen met de
 formule (1) ook bepaald worden door het meten van de con-
 15 centratie verbinding volgens de onderhavige uitvinding die nodig is om het half maximale effect (EC_{50}) voor de β 2-receptor te veroorzaken.

Klaarmaken van de verbinding

20 10 mM/100% DMSO (dimethylsulfoxide) voorraad van de verbinding wordt tot de vereiste topdosis verdund in 4% DMSO. Deze topdosis wordt gebruikt om een semi-log verdun-
 ningscurve van 10 punten te construeren, allemaal in 4% DMSO. Isoprenaline (Sigma, I-5627) werd als standaard ge-
 25 bruikt in elk experiment en voor controleputjes op elke plaat. De gegevens werden uitgedrukt als % isoprenaline-respons.

Kweken van cellen

30 CHO-cellen (eierstokcellen van de Chinese hamster) die op recombinante wijze de menselijke β 2-adrenerge receptor tot expressie brengen (uit Kobilka et al., PNAS 84: 46-50, 1987 en Bouvier et al., Mol. Pharmacol. 33: 133-139 1988 CHO β 2), werden gekweekt in Dulbecco's MEM/NUT MIX
 35 F12 (Gibco, 21331-020) dat aangevuld werd met 10% foetaal runderserum (Sigma, F4135, partij 90K8404 Exp 09/04), 2 mM glutamine (Sigma, G7513), 500 μ g/ml geneticine (Sigma,

G7034) en 10 µg/ml puromycine (Sigma, P8833). De cellen werden uitgezet om ongeveer 90% confluentie te geven voor het testen.

5 Analysewerkwijze

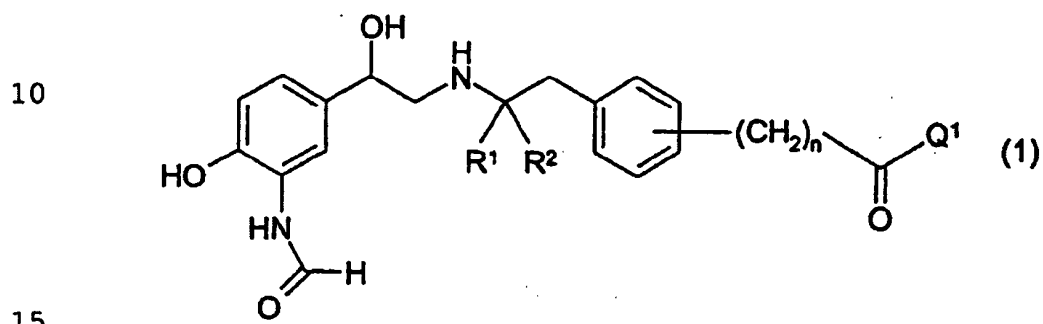
25 µl/putje van elke dosis verbinding werd overgebracht naar een cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B), met 1% DMSO als basale controles en 100 nM isoprenaline als max controles. Dit werd 1:2 verdund door de toevoeging van 25
10 µl/putje PBS. De cellen werden met trypsine behandeld (0,25% Sigma, T4049), gewassen met PBS (Gibco, 14040-174) en opnieuw gesuspenderd in stimuleringsbuffer (NEN, SMP004B) met als opbrengst 1×10^6 cellen/ml CHO_hB2. De verbindingen werden gedurende 1 uur geïncubeerd met 50
15 µl/putje cellen. De cellen werden vervolgens gelyseerd door de toevoeging van 100 µl/putje detectiebuffer (NEN, SMP004B) die 0,18 µCi/ml ¹²⁵I-cAMP (NEN, NEX-130) bevatte, en de platen werden nog eens 2 uur bij kamertemperatuur geïncubeerd. De hoeveelheid aan ¹²⁵I-cAMP die gebonden was
20 aan de Flashplate®, werd gekwantificeerd met gebruik van een Topcount NXT (Packard), normale tel-efficiëntie gedurende 1 minuut. De dosis-responsgegevens werden uitgedrukt als % isoprenaline-activiteit en de best passende curve werd opgezet met gebruik van een S-vormige aanpassing van
25 vier parameters.

Gevonden is dus dat de verbindingen met formule (1) volgens de onderhavige uitvinding die geïllustreerd worden in de voorbeelden 1 tot 57, een β₂-cAMP EC₅₀ vertonen die
30 lager is dan 5 nM.

5

- C O N C L U S I E S -

1. Verbinding met algemene formule (1)

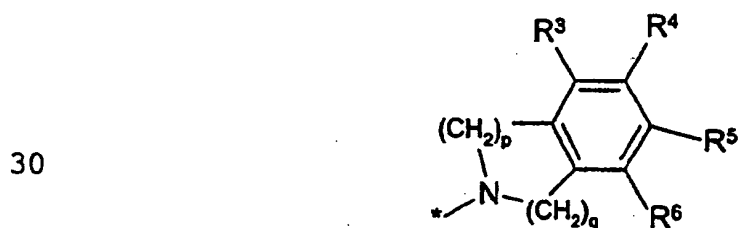


waarbij de $(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)Q}^1$ -groep op de meta- of para-positie is,

20 - R^1 en R^2 onafhankelijk gekozen worden uit H en $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl;

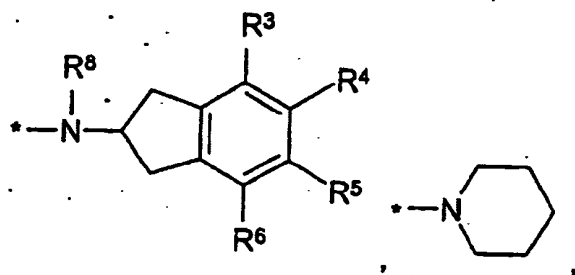
- n 0, 1 of 2 is;

25 - Q^1 een groep is die gekozen wordt uit



waarbij p 1 of 2 is en q 1 of 2 is, waarbij die groep eventueel gebrugd wordt door één koolstofatoom,

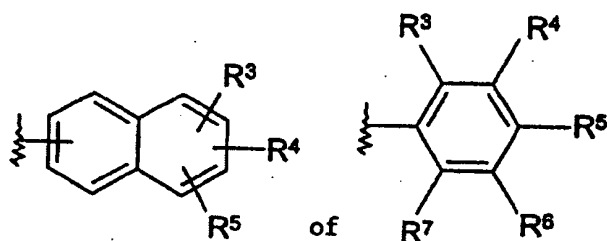
5



en een groep $*-NR^8-Q^2-A$ waarbij Q^2 een C_1-C_4 -alkyleen is, R^8
 10 H of C_1-C_4 -alkyl is en A pyridyl, C_3-C_{10} -cycloalkyl, welk
 cycloalkyl eventueel gebruggd wordt door één of meer kool-
 stofatomen, tetrahydropyranyl, piperidiny, tetrahydrothi-
 opyranyl of een groep

15

20



is,

- R^3, R^4, R^5, R^6 en R^7 hetzelfde of verschillend zijn en
 25 gekozen worden uit H, C_1-C_4 -alkyl, OR^9 , SR^9 , SOR^9 , SO_2R^9 ,
 halogeen, CO_2R^9 , CF_3 , CN, OCF_3 , $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} ,
 $NHCOR^{10}$ en fenyl, eventueel gesubstitueerd met 1 tot 3
 groepen die gekozen worden uit OR^9 , halogeen en C_1-C_4 -
 alkyl;

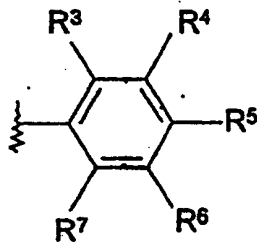
30

- R^9 en R^{10} hetzelfde of verschillend zijn en gekozen
 worden uit H of C_1-C_4 -alkyl en het * het hechtingspunt aan
 de carbonylgroep voorstelt;

35 of, voor zover van toepassing, hun farmaceutisch aanvaard-
 bare zouten en/of isomeren, tautomeren, solvaten of isoto-
 penvariëaties daarvan.

2. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q^1 een groep $^*-NH-Q^2-A$ is, waarbij A cyclohexyl of adamantyl is.

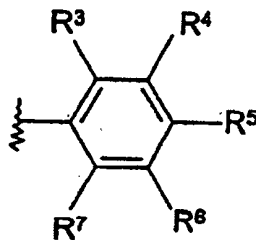
3. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q^1 een groep $^*-NH-Q^2-A$ is, waarbij A een groep



is, waarbij R³, R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H, C₁-C₄-alkyl, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂R⁹, halogeen, CN, CO₂R⁹, CF₃, OCF₃, SO₂NR⁹R¹⁰, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR¹⁰ en fenyl, eventueel gesubstitueerd met 1 tot 3 groepen die gekozen worden uit OR⁹, halogeen en C₁-C₄-alkyl, mits ten minste 2 van R³ tot R⁷ gelijk aan H zijn;

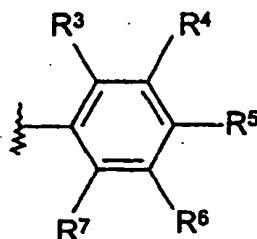
waarbij R⁹ en R¹⁰ hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H of C₁-C₄-alkyl.

4. Verbinding volgens conclusie 3, waarbij Q^1 een groep $^*-NH-Q^2-A$ is, waarbij A een groep



is, waarbij R³, R⁴, R⁵, R⁶ en R⁷ hetzelfde of verschillend zijn en gekozen worden uit H, OH, CH₃, OCH₃, OCF₃, OCH₂-CH₃, SCH₃, N(CH₃)₂, N(C=O)CH₃, C(=O)NH₂, COOCH₃, SO₂CH₃, SO₂NH₂, CN, halogeen, CF₃ en fenyl, eventueel gesubstitueerd met OH.

5. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij A een groep



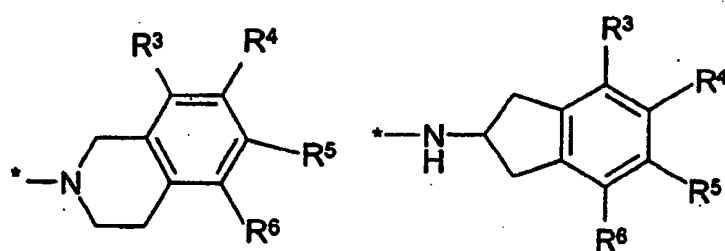
is, waarbij één van R³ tot R⁷ OH of fenyl gesubstitueerd met OH is.

6. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij A naftyl is die eventueel gesubstitueerd is met OH.

7. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 6, waarbij Q² -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-C(CH₃)₂- of -C(CH₃)₂- is.

8. Verbinding volgens conclusie 7, waarbij Q² -CH₂- is.

9. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q¹



is waarbij R³, R⁴, R⁵ en R⁶ H zijn.

10. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 9, waarbij R¹ H of C₁-C₄-alkyl is en R² C₁-C₄-alkyl is.

11. Verbinding volgens conclusie 10, waarbij R^1 H of CH_3 is en R^2 H of CH_3 is.

12. Verbinding volgens conclusie 1 tot 11, waarbij n
5 0 of 1 is.

13. (R,R)-stereoisomeer van een verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 12.

10 14. Verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 13, waarbij de $(CH_2)_n-C(=O)Q^1$ -groep op de meta-positie is.

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

15 N-benzyl-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)acetamide;

N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-acetamide;

20 N-[2-(4-chloorfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;

N-[2-(2-chloorfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;

25 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(2-naftaleen-1-ylethyl)benzamide;

30 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-methylfenyl)ethyl]-benzamide;

N-[2-(2,6-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;

35 N-[2-(2,3-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;

- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)ethyl]benzamide;
- 5 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-fenethylbenzamide;
- 10 N-cyclohexylmethyl-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
- N-[5-((1R)-2-{1,1-dimethyl-2-[3-(piperidine-1-carbonyl)-phenyl]ethylamino}-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]-formamide;
- 15 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(3-phenylpropyl)benzamide;
- 20 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-indaan-2-ylbenzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(2-pyridine-2-ylethyl)benzamide;
- 25 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]-benzamide;
- N-(4-dimethylaminobenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-acetamide;
- 30 N-[5-(2-((1R)-2-[3-(3,4-dihydro-1H-isochinoline-2-carbonyl)-phenyl]-1,1-dimethyl-ethylamino)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyphenyl]formamide;
- 35 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4'-hydroxybiphenyl-3-ylmethyl)benzamide;

- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenyl)ethyl]benzamide;
- 5 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethyl]benzamide;
- N-(4-acetylaminobenzyl)-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)-acetamide;
- 10 4-{[2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetylaminomethyl]benzamide};
- N-adamantaan-1-yl-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
- 15 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(2-hydroxy-naftaleen-1-ylmethyl)benzamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)benzamide;
- 20 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(6-hydroxy-naftaleen--2-ylmethyl)benzamide;
- N-(3,6-dichloor-2-hydroxybenzyl)-3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide;
- 25 N-(3,4-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]ethyl}phenyl)acetamide;
- 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
- 30 3-{2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-N-(4'-hydroxybifenyl-4-ylmethyl)benzamide;
- 35 N-adamantaan-1-yl-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}phenyl)acetamide;

- N*-[5-(2-(2-[3-(10-aza-tricyclo[6.3.1.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieen-10-carbonyl)fenyl)-1,1-dimethylethyl-amino)-1-hydroxyethyl)-2-hydroxyfenyl]formamide;
- 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(4'-hydroxybifenyl-3-ylmethyl)aceetamide;
- 4-[[2-(3-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-acetyl-amino]methyl)benzoëzuur-methylester;
- 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-*N*-(4-trifluor-methoxy-benzyl)aceetamide;
- N*-(2-chloor-4-hydroxybenzyl)-*N*-ethyl-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
- N*-(2-chloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
- 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-benzyl)aceetamide;
- 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(2-hydroxynaftaleen-1-ylmethyl)aceetamide;
- N*-(5-chloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-fenyl)aceetamide;
- N*-(3,5-dichloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-fenyl)aceetamide;
- 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(6-hydroxynaftaleen-2-ylmethyl)aceetamide;
- 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(4'-hydroxybifenyl-4-ylmethyl)aceetamide;

- N*-(4-cyaan-benzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)aceetamide;
- 2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)-*N*-(4-methaansulfonyl-benzyl)aceetamide;
- 2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)-*N*-(4-methylsulfanyl-benzyl)aceetamide;
- 2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-fenyl)-*N*-(4-trifluormethyl-benzyl)aceetamide;
- 2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-*N*-(4'-hydroxy-bifenyl-4-ylmethyl)aceetamide;
- N*-[2-(5-chloor-2-hydroxyfenyl)-ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-benzamide;
- 2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)-*N*-(4'-hydroxybifenyl-3-ylmethyl)aceetamide;
- 3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl}-*N*-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]-benzamide;
- N*-(2-chloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}-fenyl)aceetamide;
- N*-[2-(5-chloor-2-hydroxyfenyl)-ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-benzamide;
- 3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl}-*N*-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]-benzamide;
- 2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}-*N*-(tetrahydro-thiopyran-4-yl)-aceetamide;

N-(5-chloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide; en

5 *N*-(5-{[(1*R*)-2-[(1*R*)-2-{3-[3-(3,4-dihydro-1*H*-isochinoline-2-yl)-3-oxopropyl]fenyl]-1-methylethylamino)-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyfenyl}formamide.

10 16. *N*-(5-chloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-propyl}fenyl)aceetamide.

15 17. 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)aceetamide.

18. 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(6-hydroxy-naftaleen-2-ylmethyl)aceetamide.

20 19. 2-(3-{(2*R*)-2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl}fenyl)-*N*-(4'-hydroxybifenyl-4-ylmethyl)aceetamide.

25 20. *N*-[2-(2-chloorfenyl)ethyl]-3-{2-[(2*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyfenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-methylpropyl}benzamide.

30 21. Farmaceutisch preparaat dat ten minste een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één van de conclusies 1 tot 15 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of afgeleide vorm daarvan omvat.

35 22. Verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één van de conclusies 1 tot 15 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan, voor gebruik als geneesmiddel.

23. Gebruik van een verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één van de conclusies 1 tot 15 of van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan, voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van ziekten, stoornissen en aandoeningen die gekozen worden uit de groep die bestaat uit:

- astma van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name astma die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit atopische astma, niet-atopische astma, allergische astma, atopische bronchiale door IgE gemedieerde astma, bronchiale astma, essentiële astma, echte astma, intrinsieke astma die veroorzaakt wordt door pathofysiologische storingen, extrinsieke astma die veroorzaakt wordt door omgevingsfactoren, essentiële astma van onbekende of onduidelijke oorzaak, niet-atopische astma, bronchitische astma, emfysemateuze astma, door inspanning geïnduceerde astma, door allergen geïnduceerde astma, door koude lucht geïnduceerde astma, beroepsastma, astma door infectie die veroorzaakt wordt door bacteriële infectie, schimmelinfectie, protozoaire of virale infectie, niet-allergische astma, beginnende astma, kortademigheidssyndroom bij kinderen en bronchiolytis,
- chronische of acute bronchoconstrictie, chronische bronchitis, obstructie van de kleine luchtwegen en emfyseem,
- obstructieve luchtwegziekten of ontstekingsziekten van de luchtwegen van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name een obstructieve luchtwegziekte of ontstekingsziekte van de luchtwegen die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit chronische eosinofiele pneumonie, chronische obstructieve longziekte (COPD), COPD die chronische bronchitis, longemfyseem of dyspnoe omvat, al dan niet geassocieerd met COPD, COPD die gekenmerkt wordt door irreversibele, progressieve obstructie van de luchtwegen, ademnoodsyndroom bij volwassenen (ARDS), verergering van hyperreactiviteit van de luchtwegen als gevolg van andere behandeling met

geneesmiddelen en ziekte van de luchtwegen die geassocieerd is met longhypertensie,

- bronchitis van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name bronchitis die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit acute bronchitis, acute laryngotracheale bronchitis, arachidische bronchitis, catarrale bronchitis, bronchitis crouposa, droge bronchitis, infectieuze astmatische bronchitis, productieve bronchitis, bronchitis door stafylokokken of streptokokken en vesiculaire bronchitis,
- acuut longletsel,
- bronchiëctasie van wat voor type, etiologie of pathogenese dan ook, met name bronchiëctasie die een lid is dat gekozen wordt uit de groep die bestaat uit cilindrische bronchiëctasie, zakvormige bronchiëctasie, fusiforme bronchiëctasie, capillaire bronchiëctasie, cystische bronchiëctasie, droge bronchiëctasie en folliculaire bronchiëctasie.

24. Werkwijze voor de behandeling van een zoogdier, inclusief een mens, met een $\beta 2$ -agonist, omvattende het behandelen van dat zoogdier met een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één van de conclusies 1 tot 15 of met een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan.

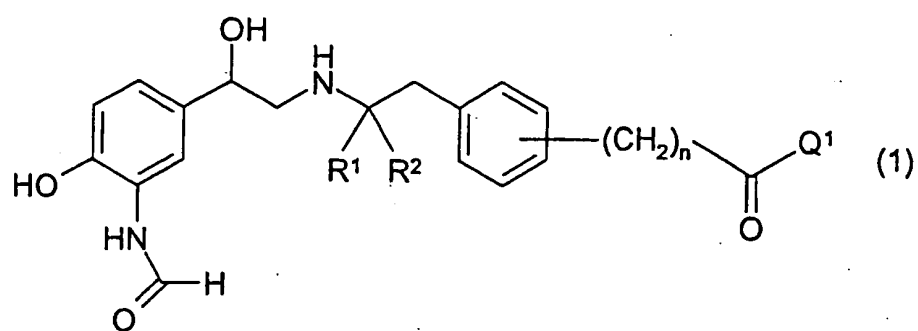
25. Combinatie van een verbinding volgens één van de conclusies 1 tot 15 met een of meer andere therapeutische middelen gekozen uit:

- (a) 5-lipoxxygenaseremmers (5-LO-remmers) of antagonisten van 5-lipoxxygenase-activerend eiwit (FLAP),
- (b) leukotriëen-antagonisten (LTRA's) waaronder antagonisten van LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 en LTE_4 ,
- (c) histamine-receptorantagonisten waaronder H_1 - en H_3 -antagonisten,

- (d) α_1 - en α_2 -adrenoceptoragonist-vasoconstrictor-sympathomimetische middelen voor gebruik als decongestivum,
- (e) muscarine M3-receptorantagonisten of anticholinerge middelen,
- (f) PDE-remmers, bijvoorbeeld PDE3-, PDE4- en PDE5-remmers,
- (g) theofylline,
- (h) natriumcromoglycaat,
- (i) COX-remmers, zowel niet-selectieve als selectieve COX-1- of COX-2-remmers (NSAID's),
- (j) orale en geïnhalede glucocorticosteroiden,
- (k) monoklonale antilichamen die actief zijn tegen endogene ontstekingsentiteiten,
- (l) middelen tegen tumornecrosefactor (anti-TNF- α -middelen),
- (m) adhesiemolecuulremmers waaronder VLA-4-antagonisten,
- (n) kinine-B₁- en -B₂-receptorantagonisten,
- (o) immunosuppressieve middelen,
- (p) remmers van matrixmetalloproteasen (MMP's),
- (q) tachykinine NK₁-, NK₂- en NK₃-receptorantagonisten,
- (r) elastaseremmers,
- (s) adenosine A2a-receptoragonisten,
- (t) remmers van urokinase,
- (u) verbindingen die werken op dopaminereceptoren, bijvoorbeeld D2-agonisten,
- (v) modulators van de NF κ B-route, bijvoorbeeld IKK-remmers,
- (w) modulators van de cytokinesignalerende routes, zoals p38 MAP-kinase of syk-kinase,
- (x) middelen die geclassificeerd kunnen worden als mucolytica of antitussiva,
- (y) antibiotica,
- (z) HDAC-remmers, en
- (aa) PI3-kinaseremmers.

-0-0-0-

Formule (1)



RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie ¹	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
E, X	WO 2005/092841 A (PFIZER LTD) 6 oktober 2005 * gehele document *	1-20	C07C237/20 C07C237/24 C07D209/04 C07D211/06 C07D215/16
A	WO 03/042160 A (THERAVANCE INC) 22 mei 2003 * zie conclusie 1 en 3 *		A61K31/165 A61K31/357 A61K31/404 A61K31/445
A	US 4478849 A (BEECHAM GROUP LTD) 23 oktober 1984 * zie conclusie 1 *		A61K31/4353 A61P11/06
A	US 2002/0026065 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 28 februari 2002 * zie conclusie 1 *		Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7 C07D A61K
E, A	WO 2005/092861 A (PFIZER LTD) 6 oktober 2005 * samenvatting *		
E, A	WO 2005/080313 A (PFIZER LTD) 1 september 2005 * samenvatting *		
			Computerbestanden
			EPODOC REGISTRY (STN) CAPLUS (STN) MARPAT (STN)

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

Omvang van het onderzoek:

Volledig

Onderzochte conclusies:

Alle

Niet (volledig) onderzochte
conclusies met redenen: ²

Datum waarop het
onderzoek werd voltooid:

27 oktober 2005

Vooronderzoeker:

Dr. R.B. Boers

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

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

Categorie van de vermelde literatuur:

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

AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1028597

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

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 1 november 2005

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

In het rapport genoemd octrooi- geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
WO2005092841 A	2005-10-06		
WO03042160 A	2003-05-22		
US4478849 A	1984-10-23		
		IE48580 B	1985-03-06
		AU4849879 A	1980-01-03
		EP0006735 AB	1980-01-09
		DK272779 A	1980-02-04
		AU523681 B	1982-08-12
		DE2965655D D	1983-07-21
		CA1159072 A	1983-12-20
		MY95985 A	1985-12-31
		MY95885 A	1985-12-31
		US4654371 A	1987-03-31
		US4753962 A	1988-06-28
US2002026065 A	2002-02-28		
WO2005092861 A	2005-10-06		
WO2005080313 A	2005-09-01		
		NL1028087 A	2005-07-25

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