(19) Octrooicentrum Nederland

(11) **1028087**

(12) C OCTROOI[20]

(21) Aanvrage om octrooi: **1028087**

(22) Ingediend: **21.01.2005**

(51) Int.Cl.:
C07C311/08 (2006.01)
C07D217/06 (2006.01)
A61K31/403 (2006.01)
A61P11/00 (2006.01)
C07D209/44 (2006.01)
A61K31/18 (2006.01)
A61K31/435 (2006.01)

(30) Voorrang:
22.03.2004 GB 0406387
22.01.2004 EP 04290169
09.08.2004 US 60/600260

(41) Ingeschreven:
25.07.2005 I.E. 2005/10

(47) Dagtekening:
09.05.2006

(45) Uitgegeven:
03.07.2006 I.E. 2006/07

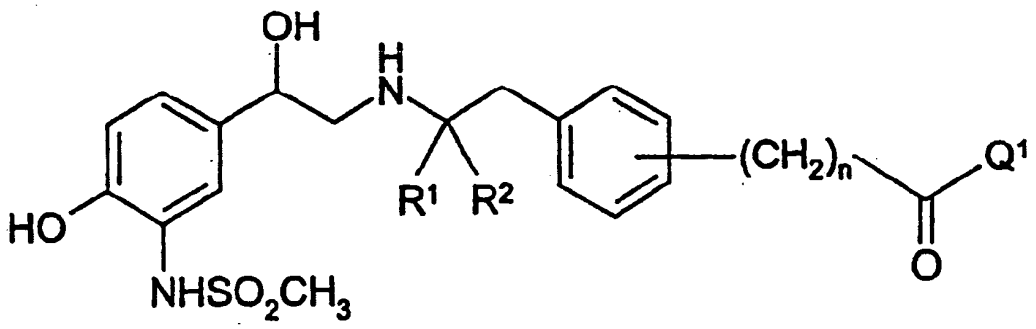
(73) Octrooihouder(s):
Pfizer Inc. te New York, New York, Verenigde Staten van Amerika (US).

(72) Uitvinder(s):
Alan Daniel Brown te Sandwich (GB).
Mark Edward Bunnage te Sandwich (GB).
Paul Alan Glossop te Sandwich (GB).
Kim James te Sandwich (GB).
Charlotte Alice Louise Lane te Sandwich (GB).
Russel Andrew Lewthwaite te Sandwich (GB).
Ian Brian Moses te Sandwich (GB).
David Anthony Price te Sandwich (GB).
Nicholas Murray Thomson te Sandwich (GB).

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

(54) **Sulfonamiderivaten voor de behandeling van ziekten.**

(57) De uitvinding betreft verbindingen met formule (1) en werkwijzen voor de bereiding van, tussenproducten toegepast bij de bereiding van, samenstellingen die deze bevatten en de toepassing van, dergelijke derivaten. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn nuttig bij talrijke ziekten, aandoeningen en kwalen, in het bijzonder ontstekings-, allergische en ademhalingsziekten, aandoeningen en kwalen.

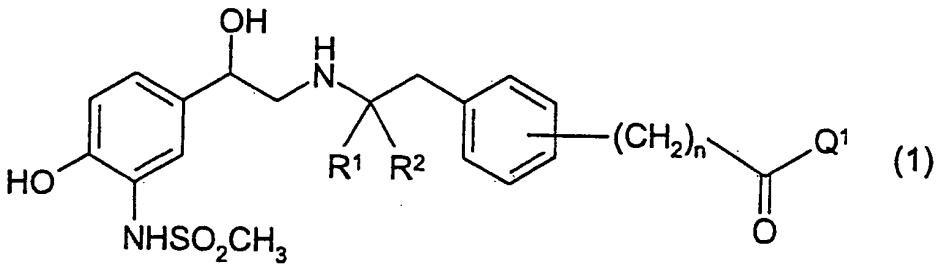


NLC 1028087

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

Sulfonamidederivaten voor de behandeling van ziekten

Deze uitvinding betreft β2-agonisten met algemene formule:



(1)

waarbij R^1, R^2, n en Q^1 de hieronder aangegeven betekenissen hebben,
en werkwijzen voor de bereiding van, samenstellingen die deze bevatten en de toepassingen van dergelijke derivaten.

Adrenoceptoren zijn leden van de grote G-proteïne gekoppelde receptorsuperfamilie. De adrenoceptorsubfamilie is zelf verdeeld in de α- en β-subfamilies waarbij de β-subfamilie bestaat uit ten minste drie receptorsubtypen: β1, β2 en β3. Deze receptoren vertonen verschillende expressiepatronen in weefsels van diverse systemen en organen van zoogdieren. β2 adrenergische (β2) receptoren worden hoofdzakelijk tot expressie gebracht in gladdespiercellen (b.v. vaat-, luchtpijp-, uterus- of darmgladdespieren), terwijl β3 adrenergische receptoren hoofdzakelijk tot expressie worden gebracht in vetweefsels (derhalve zouden β3-agonisten mogelijk nuttig kunnen zijn bij de behandeling van zwaarlijvigheid en diabetes) en β1 adrenergische receptoren worden hoofdzakelijk tot expressie gebracht in hartweefsels (derhalve worden β1-agonisten hoofdzakelijk toegepast als hartstimuleringsmiddelen).

De pathofysiologie en behandelingen van luchtwegziekten zijn uitgebreid besproken in de literatuur (voor refe-

rentie zie Barnes, P.J. Chest, 1997, 111:2, pp. 17S-26S en Bryan, S.A. c.s., Expert Opinion on investigational drugs, 2000, 9:1, pp. 25-42) en derhalve zal slechts een korte samenvatting hier worden opgenomen om enige achtergrondinformatie te verschaffen.

Glucocorticosteroïden, anti-leukotriënen, theofylline, cromonen, anti-cholinergica en β2-agonisten vormen geneesmiddelcategorieën die momenteel worden toegepast om allergische en niet-allergische luchtwegziekten zoals astma en chronische obstructieve luchtwegziekte (COPD) te behandelen. Behandelingsrichtlijnen voor deze ziekten omvatten zowel kort als lang werkende geïnhaleerde β2-agonisten. Kort werkende, snel begin β2-agonisten worden toegepast voor "reddings"luchtpijpverwijding, terwijl lang werkende vormen onderhouden verlichting verschaffen en worden toegepast als onderhoudstherapie.

Luchtpijpverwijding wordt gemedieerd via agonisme van de β2-adrenoceptor tot expressie gebracht op luchtweg gladdespiercellen, welke resulteert in ontspanning en derhalve luchtpijpverwijding. Derhalve kunnen, als functionele antagonisten, β2-agonisten de effecten van alle luchtpijpvernauwende substanties, waaronder leukotrieen D4 (LTD4), acetylcholine, bradykinine, prostaglandinen, histamine en endothelinen voorkomen en omkeren. Omdat β2-receptoren zo ruim in de luchtweg verdeeld zijn, kunnen β2-agonisten ook andere typen cellen die een rol spelen bij astma beïnvloeden. Bijvoorbeeld is gerapporteerd dat β2-agonisten mastcellen kunnen stabiliseren. De remming van de afgifte van luchtpijpvernauwende substanties kan zijn hoe β2-agonisten de luchtpijpvernauwing geïnduceerd door allergenen, oefening en koude lucht blokkeren. Verder remmen β2-agonisten cholinergische neurotransmissie in de menselijke luchtweg, hetgeen kan resulteren in verminderde cholinergische reflex luchtpijpvernauwing.

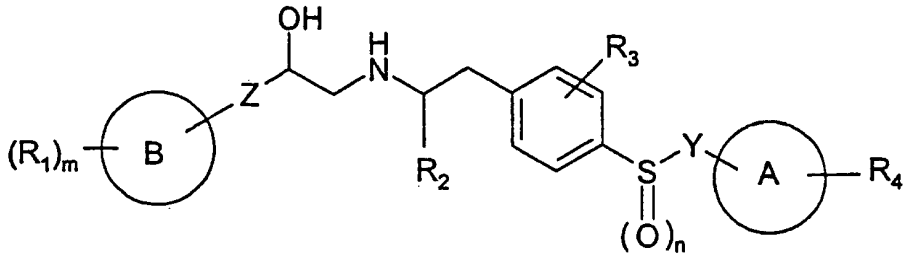
Behalve de luchtwegen, is ook vastgesteld dat β2-adrenoceptoren ook tot expressie worden gebracht in andere organen en weefsels en derhalve kunnen β2-agonisten, zoals

die beschreven in de onderhavige uitvinding, toepassing hebben bij de behandeling van andere ziekten zoals, maar niet beperkt tot die van het centrale zenuwstelsel, premature weeën, congestief hartfalen, depressie, ontstekings- en allergische huidziekten, psoriasis, proliferatieve huidziekten, glaucoom en bij aandoeningen waar er een voordeel is in het verlagen van maagzuurgraad, in het bijzonder bij maag- en peptische verzwering.

Talrijke β2-agonisten zijn echter beperkt in hun toepassing ten gevolge van hun lage selectiviteit of nadelige bijwerkingen gedreven door hoge systemische blootstelling en hoofdzakelijk gemedieerd door werking op β2-adrenoreceptoren tot expressie gebracht buiten de luchtwegen (spiertrillen, tachycardie, hartkloppingen, rusteloosheid). Derhalve is er een behoefte aan verbeterde middelen in deze categorie.

Dienovereenkomstig is er nog altijd een behoefte aan β2-agonisten die een geschikt farmacologisch profiel zouden hebben, bijvoorbeeld in termen van kracht, farmacokinetiek of duur van werking. In deze context betreft de onderhavige uitvinding nieuwe β2-agonisten.

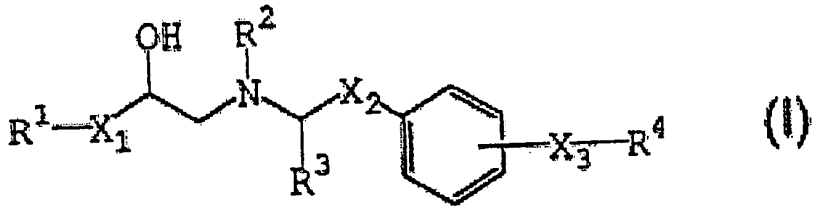
Diverse sulfonamidederivaten zijn reeds beschreven. Bijvoorbeeld beschrijft WO02066250 verbindingen actief als β_3-agonist, selectief ten opzichte van β2, met formule:



(I)

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

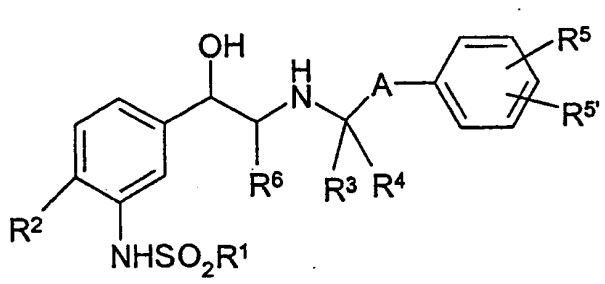
WO02/000622 beschrijft selectieve β3-agonisten met formule:



(I)

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

Andere sulfonamidederivaten worden ook beschreven in Amerikaans Octrooischrift 5.776.983 als β3-agonisten. Deze hebben meer specifiek de formule:

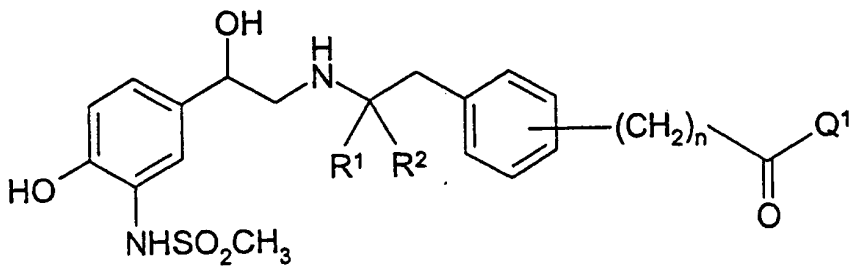


waarbij R^1 CH_3 kan zijn, R^2 OH kan zijn, R^6 H kan zijn, R^3 H of alkyl kan zijn, R^4 H, alkyl kan zijn, R^5 H kan zijn, $R^{5'}$ $C(O)NR^6R^6$ kan zijn, waarbij R^6 en $R^{6'}$ H of lagere alkyl kunnen zijn.

Geen van de bovenstaande sulfonamidederivaten hebben echter een β2-agonistactiviteit en een farmacologisch profiel getoond dat mogelijk maakt dat deze kunnen worden toegepast als efficiënte geneesmiddelen bij de behandeling van β2-gemedieerde ziekten en/of aandoeningen, in het bij-

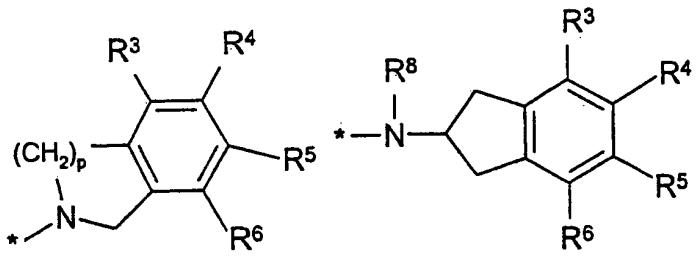
zonder allergische en niet-allergische luchtwegziekten of andere ziekten zoals de eerder aangehaalde.

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

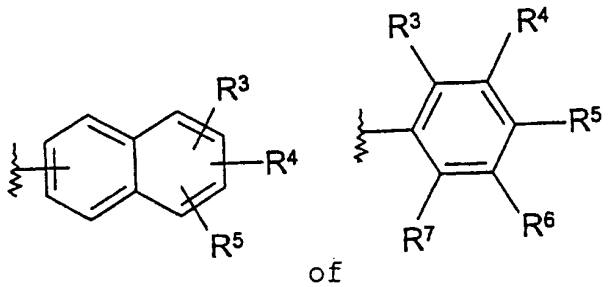


(1)

waarbij de $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1-groep in de meta- of para-positie is, R^1 en R^2 onafhankelijk worden gekozen uit H en C_1-C_4 alkyl, n 0, 1 of 2 is en Q^1 een groep is gekozen uit:



en een groep *-NR^8-Q^2-A, waarbij p 1 of 2 is, Q^2 een C_1-C_4 alkyleen eventueel gesubstitueerd met OH is, R^8 H of C_1-C_4 alkyl is en A pyridyl eventueel gesubstitueerd met OH, C_3-C_7 cycloalkyl eventueel gesubstitueerd met OH of een groep



of

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

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

waarbij de groep Q^1 is gesubstitueerd met ten minste één hydroxygroep;

of, indien geschikt, de farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of isomeren, tautomeren, solvaten ervan of isotope variaties daarvan.

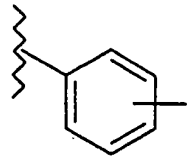
De verbindingen met formule (1) zijn agonisten van de β2-receptoren, die bijzonder nuttig zijn voor de behandeling van β2-gemedieerde ziekten en/of aandoeningen, door het tonen van uitstekende kracht, in het bijzonder indien toegediend via de inhalatieroute.

In de hierboven staande algemene formule (1) duiden C_1-C_4 alkyl en C_1-C_4 alkyleen een rechtketenige of vertakte groep aan met 1, 2, 3 of 4 koolstofatomen. Dit is ook van toepassing als deze substituenten dragen of voorkomen als substituenten van andere resten, bijvoorbeeld in O-(C_1-C_4)alkylresten, S-(C_1-C_4)alkylresten, enz.... Voorbeelden van geschikte (C_1-C_4)alkylresten zijn methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl.... Voorbeelden van geschikte (C_1-C_4)alkoxyresten zijn methoxy, ethoxy, n-propyloxy, iso-propyloxy, n-butyloxy, iso-butyloxy, sec-butyloxy en tert-butyloxy....

De C_3-C_7 cycloalkyl omvat cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl en cycloheptyl. C_3-C_7 cycloalkyl die de voorkeur hebben zijn gesubstitueerd met OH.

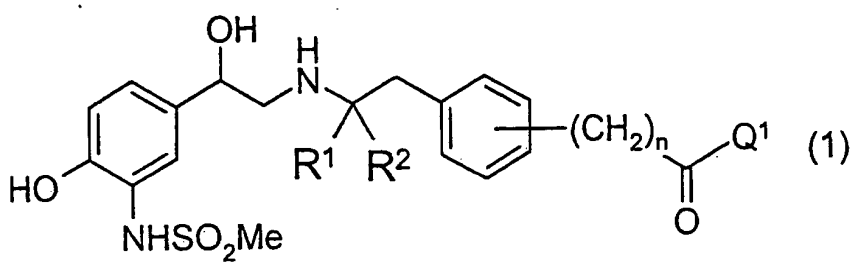
Tenslotte duidt halogeen een halogeenatoom aan, gekozen uit de groep bestaande uit fluor, chloor, broom en jood, in het bijzonder fluor of chloor.

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



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

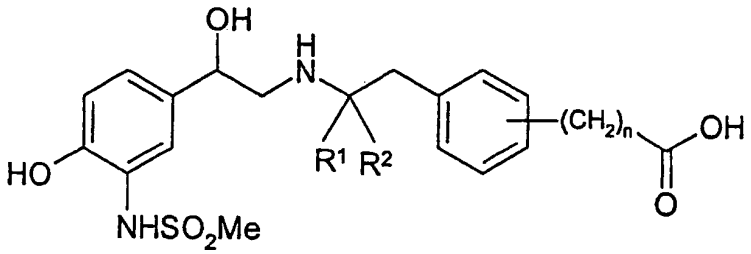
De verbindingen met de formule (1)



(1)

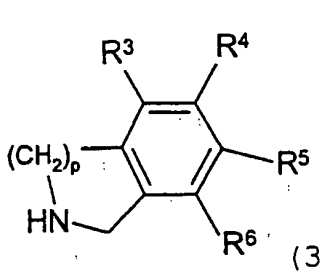
kunnen worden bereid met behulp van conventionele procedures zoals door de volgende illustratieve werkwijzen waarbij R^1, R^2, Q^1 en n zijn zoals eerder gedefinieerd voor de verbindingen met de formule (1) tenzij anderszins vermeld.

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

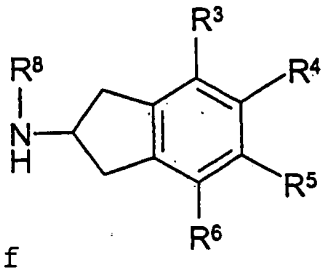


(2)

te koppelen met een amine met formule NHR^8-Q^2-A (3),



(3'), of

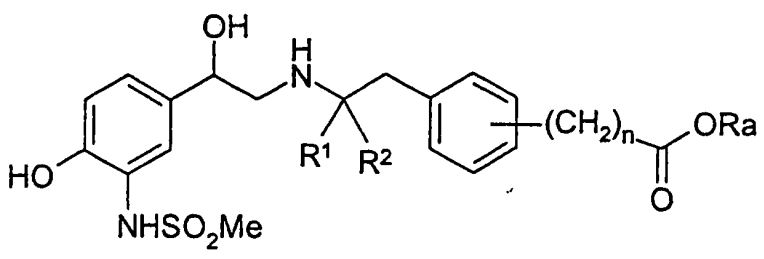


(3").

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

Genoemd amine (3), (3') of (3") is hetzij commercieel verkrijgbaar hetzij kan worden bereid met behulp van de vakman algemeen bekende conventionele werkwijzen (b.v. reductie, oxidatie, alkylering, overgangsmetaal-gemedieerde koppeling, bescherming, ontscherming, enz...) uit commercieel verkrijgbaar materiaal.

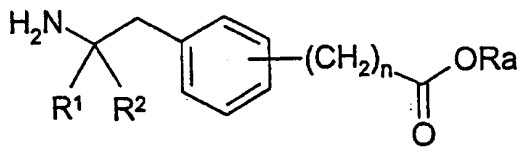
Het zuur met formule (2) kan worden bereid uit de overeenkomstige ester met formule (4):



(4)

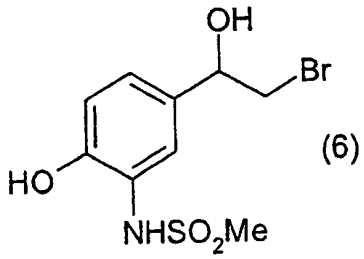
waarbij Ra een geschikte zuur beschermende groep is, bij voorkeur een (C_1-C_4)alkylgroep, welke omvat, maar niet beperkt is tot, methyl en ethyl, volgens elke de vakman algemeen bekende werkwijze om een zuur uit een ester te bereiden, zonder de rest van het molecuul te modificeren. Bijvoorbeeld kan de ester worden gehydrolyseerd door behandeling met waterig zuur of base (b.v. waterstofchloride, kaliumhydroxide, natriumhydroxide of lithiumhydroxide), eventueel in aanwezigheid van een oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen (b.v. water, propionitril, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran/water), bij een temperatuur omvat tussen 20°C en 100°C, gedurende een periode van 1 tot 40 uur.

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



(5)

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



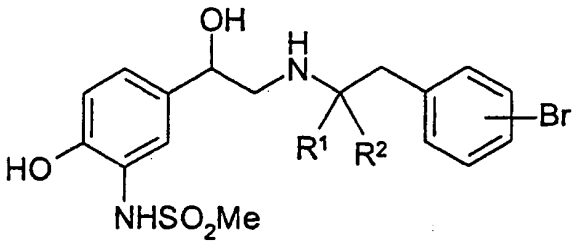
(6)

In een typerende procedure wordt het amine met formule (5) in reactie gebracht met een bromide met formule (6) eventueel in aanwezigheid van een oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen (b.v. dimethylsulfoxide, tolueen, N,N-

dimethylformamide, propionitril, acetonitril), eventueel in aanwezigheid van een geschikte base (b.v. triethylamine, diisopropylethylamine, kaliumcarbonaat, kaliumwaterstofcarbonaat) bij een temperatuur omvat tussen 80°C en 120°C, gedurende 12 tot 48 uur.

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

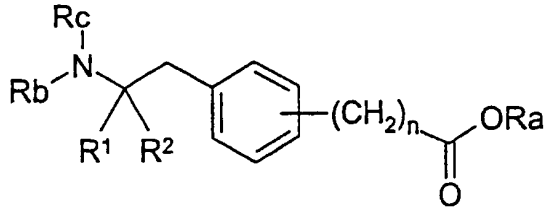
Alternatief kan de ester met formule (4) waarbij n = 1 worden bereid uit het bromide met formule (7):



(7)

In een typerende procedure wordt het bromide (7) behandeld met een geschikte palladiumkatalysator (b.v. [1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen]dichloorpalladium(II)) onder een atmosfeer van koolmonoxide met behulp van RaOH als oplosmiddel (b.v. MeOH, EtOH) bij verhoogde temperatuur (100°C) en druk (tot 100 psi) om de ester met formule (4) te geven.

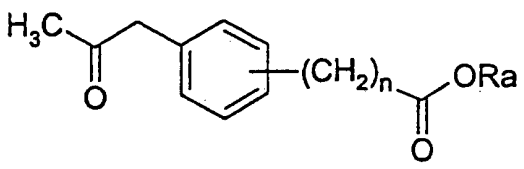
Het amine met formule (5), waarbij R_1 Me is en R_2 H is, kan worden bereid als hetzij het (R)- hetzij (S)-enantiomeer uit het overeenkomstige beschermde amine met formule (8):



(8)

waarbij Ra en n zijn zoals eerder gedefinieerd en Rb en Rc alle geschikte substituenten voorstellen zodat HNRbRc een chiraal amine is (bijvoorbeeld kan Rb waterstof zijn en kan Rc een α-methylbenzyl zijn), met dien verstande dat de bindingen tussen N en Rb en N en Rc gemakkelijk kunnen worden gesplitst om het vrije amine met formule (5) te geven met behulp van standaard methodologie voor het afsplitsen van stikstof beschermende groepen, zoals die gevonden in het tekstboek T.W. GREENE, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

Het amine met formule (8) kan worden bereid als een enkelvoudig diastereomeer door reactie van een amine met formule HNRbRc met een keton met formule (9):



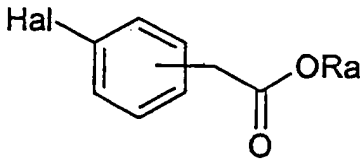
(9)

waarbij Ra, Rb, Rc en n zijn zoals eerder gedefinieerd.

In een typerende procedure leidt de reactie van het keton met formule (9) met het amine met formule HNRbRc tot een chiraal tussenproduct dat op zijn beurt wordt gereduceerd door een geschikt reductiemiddel (b.v. natriumcyanoboorhydride met formule $NaCNBH_3$ of natriumtriacetoxyboorhydride met formule $Na(OAc)_3BH$) eventueel in aanwezigheid van een droogmiddel (b.v. moleculaire zeven, magnesiumsulfaat) en eventueel in aanwezigheid van een zure katalysator (b.v. azijnzuur) om het amine met formule (8) te geven als een mengsel van diastereomeren. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd in een oplosmiddel zoals tetrahydrofuran of dichloormethaan bij een temperatuur omvat tussen 20°C en 80°C gedurende 3 tot 72 uur. Het resulterende product wordt vervolgens omgezet in het hydrochloridezout en selectief gekristalliseerd uit een geschikt op-

losmiddel of mengsel van oplosmiddelen (b.v. isopropanol, ethanol, methanol, diisopropylether of diisopropylether/ methanol) om (8) te geven als een enkelvoudig diastereomeer.

Het keton met formule (9) waarbij n = 1 kan worden bereid door palladium gemedieerde koppeling van een arylhalogenide met formule (10):

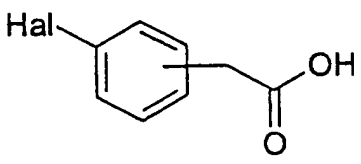


(10)

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

In een typerende procedure wordt het arylhalogenide met formule (10) in reactie gebracht met een tinenolaat in-situ gegenereerd door behandeling van isoprenylacetaat met tri-n-butyltinmethoxide met formule Bu_3SnOMe in aanwezigheid van een geschikte palladiumkatalysator (palladiumacetaat/tri-ortho-tolylfosfine met formule $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}Tol)_3$) in een niet-polair oplosmiddel (b.v. tolueen, benzeen, hexaan). Bij voorkeur wordt de reactie uitgevoerd bij een temperatuur omvat tussen 80°C en 110°C gedurende 6 tot 16 uur.

Het arylhalogenide met formule (10) kan worden verkregen door verestering van het overeenkomstige zuur met formule (11):



(10)

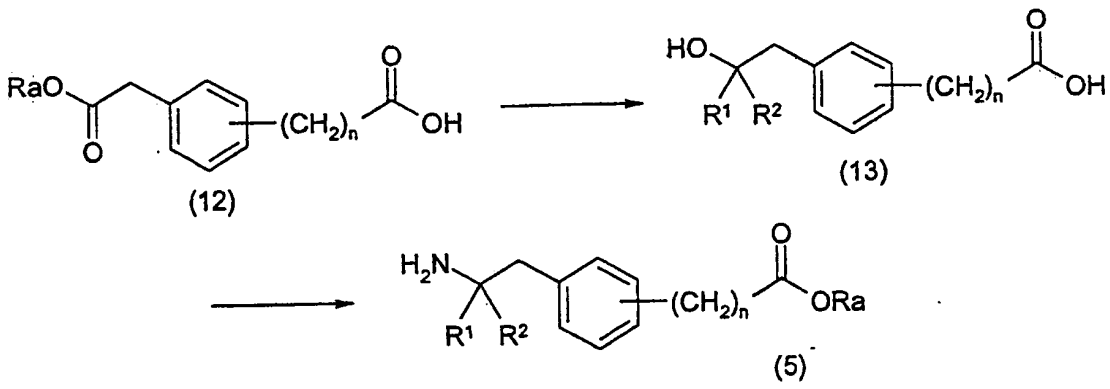
waarbij Hal is zoals eerder gedefinieerd, volgens elke de vakman algemeen bekende werkwijze om een ester uit een zuur te bereiden, zonder de rest van het molecuul te modificeren.

In een typerende procedure wordt het zuur met formule (11) in reactie gebracht met een alcoholisch oplosmiddel met formule RaOH, waarbij Ra is zoals eerder gedefinieerd, in aanwezigheid van een zuur zoals waterstofchloride bij een temperatuur tussen 10°C en 40°C (kamertemperatuur) gedurende 8 tot 16 uur.

Het zuur met formule (11) is een commercieel product.

Het amine met formule (5), waarbij R_1 = R_2 = alkyl, kan worden bereid volgens het volgende schema:

Schema 1



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

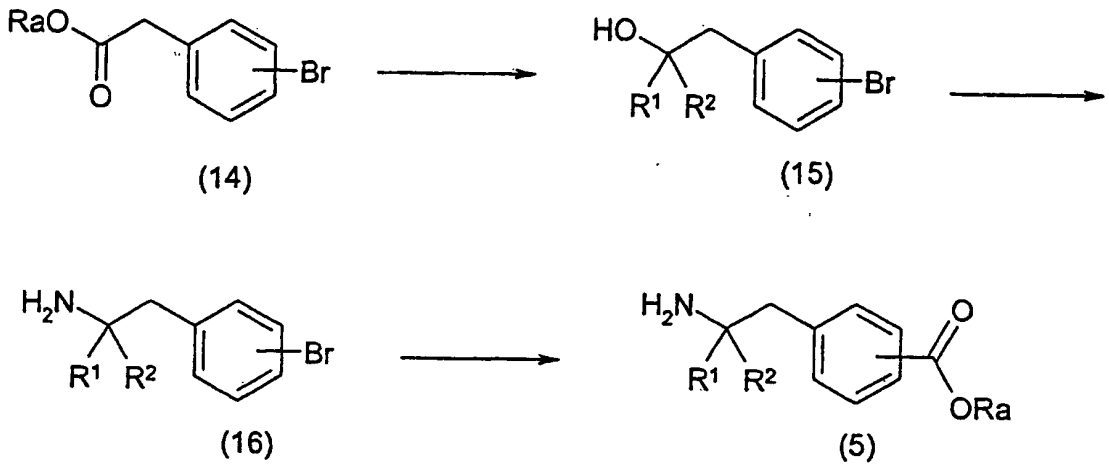
In een typerende werkwijze worde de ester met formule (12) in reactie gebracht met een "geactiveerde" alkyl (organometallische alkyl zoals R^2MgBr, R^2MgCl of R^2Li) om de overeenkomstige tertiaire alcohol met formule (13) te geven met behulp van de hierboven beschreven werkwijze.

Genoemde tertiaire alcohol met formule (13) wordt vervolgens behandeld met een alkylnitril (b.v. acetonitril, chlooracetonitril) in aanwezigheid van een zuur (b.v. zwavelzuur, azijnzuur) om een beschermd tussenproduct te geven dat op zijn beurt wordt gesplitst met behulp

van standaardmethodologie voor het afsplitsen van stikstof beschermende groep zoals die genoemd in tekstboeken. Het resulterende aminozuur wordt vervolgens veresterd met de hierin beschreven werkwijze om het amine met formule (5) te geven.

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

Schema 2



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

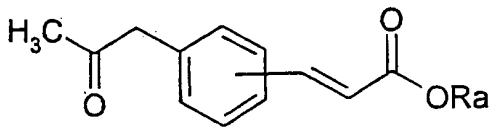
In een typerende werkwijze wordt de ester met formule (14) in reactie gebracht met een "geactiveerde" alkyl (organometallische alkyl zoals R^2MgBr, R^2MgCl of R^2Li) om de overeenkomstige tertiaire alcohol met formule (15) te geven met behulp van de hierboven beschreven werkwijze.

Genoemde tertiaire alcohol met formule (15) wordt vervolgens behandeld met een alkylnitril (b.v. acetonitril, chlooracetonitril) in aanwezigheid van een zuur (b.v. zwavelzuur, azijnzuur) om een beschermd tussenproduct te geven dat op zijn beurt wordt gesplitst met behulp van standaardmethodologie voor het afsplitsen van stikstof beschermende groep zoals die genoemd in tekstboeken om het broomamine (16) te geven.

Het resulterende broomamine (16) wordt behandeld met een geschikte palladiumkatalysator (b.v. [1,1'-bis(di-

fenylfosfino)ferroceen]dichloorpalladium(II)) onder een atmosfeer van koolmonoxide met behulp van RaOH als oplosmiddel (b.v. MeOH, EtOH) bij verhoogde temperatuur (100°C) en druk (100 psi) om de ester met formule (5) te geven.

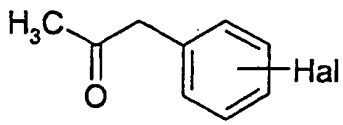
Het keton met formule (0) waarbij n = 2 kan worden bereid door reductie van een alkeen met formule (17):



(17)

In een typerende procedure wordt een oplossing van het olefine met formule (17) in een geschikt oplosmiddel (b.v. methanol, ethanol, ethylacetaat) behandeld met een palladiumkatalysator (b.v. 10 % palladium op kool) en geroerd onder een atmosfeer van waterstof, eventueel bij verhoogde druk (b.v. 60 psi), bij een temperatuur tussen kamertemperatuur en 60°C gedurende 8-24 uur.

Het alkeen met formule (17) kan worden bereid met behulp van een palladium gemedieerde koppeling van een geactiveerd olefine met een arylhalogenide met formule (18):



(18)

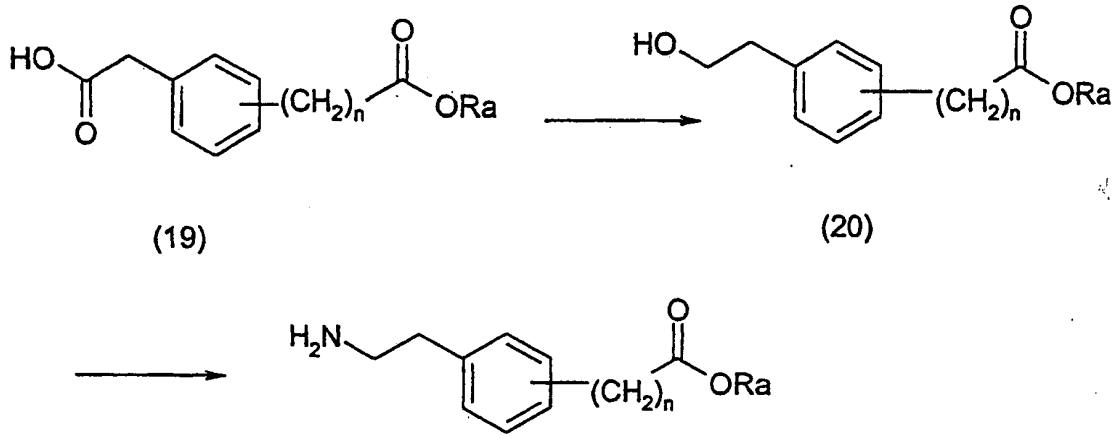
In een typerende procedure wordt het arylhalogenide (18) gekoppeld met een vinylester (b.v. methylacrylaat) in aanwezigheid van een geschikte palladiumkatalysator (b.v. tetrakis(trifenylfosfine)palladium(0) met formule $Pd(PPh_3)_4$, palladiumacetaat/tri-ortho-tolylfosfine met formule $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ of (difenylfosfino)ferrocenylpalladiumchloride met formule $dppfPdCl_2$) in een geschikt oplosmiddel (b.v. acetonitril, N,N-dimethylformamide, to-

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

Het keton met formule (18) is een commercieel product.

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

Schema 3



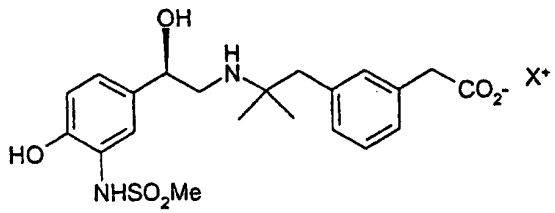
waarbij R^1, R^2 en Ra zijn zoals eerder gedefinieerd.

In een typerende procedure wordt het zuur met formule (19) bij voorkeur gereduceerd tot de overeenkomstige alcohol (20) in aanwezigheid van de ester. Dit kan worden uitgevoerd door vorming van het acylimidazool of gemengd anhydride en daarop volgende reductie met natriumboorhydride of een ander geschikt reductiemiddel.

Genoemde primaire alcohol met formule (20) wordt vervolgens omgezet in een vertrekkende groep zoals mesylaat, tosylaat, bromide of jodide en vervangen door geschikt amine nucleofiel. Het voorkeursnucleofiel is azide-ion dat vervolgens kan worden gereduceerd tot het primaire amine via hydrogenering of trifenylfosfine. Alternatieve nucleofielen zouden ammoniak of alkylaminen zoals benzylamine of

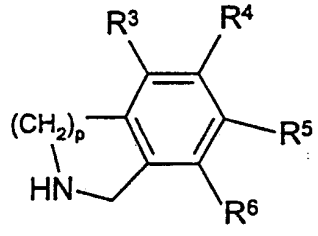
allylamine en daarop volgende afsplitsing van de alkylgroep om het amine te leveren kunnen inhouden.

In een typerende procedure kunnen de verbindingen met formule (I) waarbij R^1 en R^2 beide methyl zijn en n 1 is, worden bereid door het laten reageren van een verbinding met formule (21)

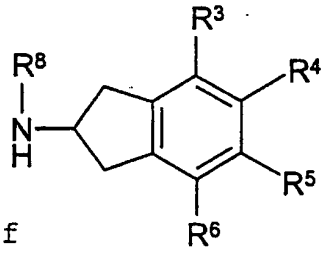


(21)

waarbij X H, K, Na, Li en potentieel een organische amine base of ander metaalzout is, met een geschikt amine met formule NHR^8-Q^2-A (3)

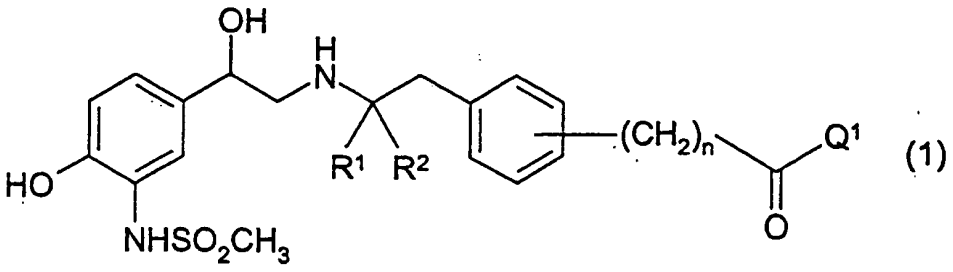


(3'), of



(3")

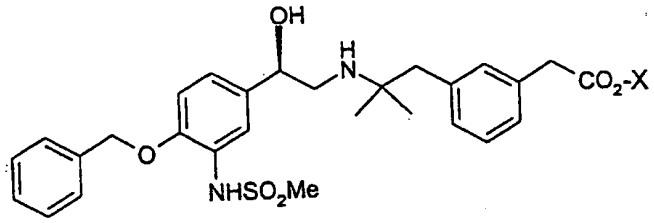
in aanwezigheid van een conventioneel koppelingsmiddel zoals 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of dicyclohexylcarbodiimide in een geschikt oplosmiddel zoals pyridine, dimethylformamide en dimethylaceetamide eventueel in aanwezigheid van een organische base (zoals Hunig's base) en een toevoegmiddel (zoals 1-hydroxybenzotriazool) om een verbinding met formule (1) te verkrijgen:



(1)

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

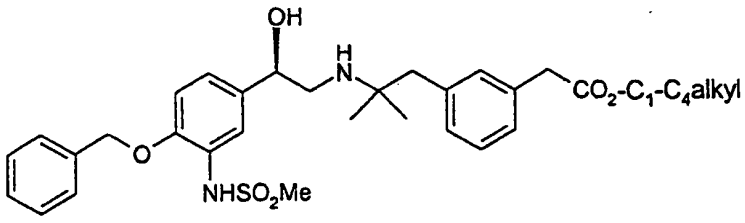
Genoemde verbinding met formule (21) kan worden verkregen door hydrogeneren van een verbinding met formule (22)



(22)

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

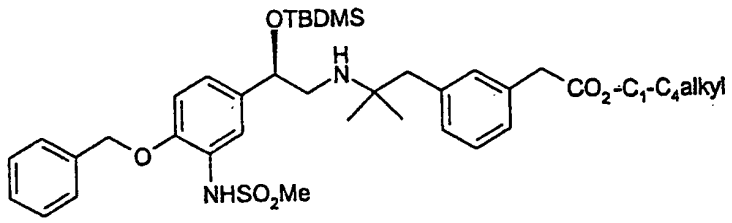
Genoemde verbinding met formule (22) kan worden verkregen door een verbinding met formule (23)



(23)

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

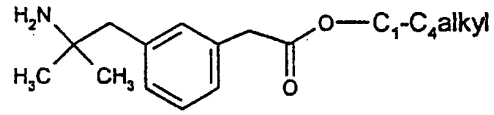
Genoemde verbinding met formule (23) kan worden verkregen door een verbinding met formule (24)



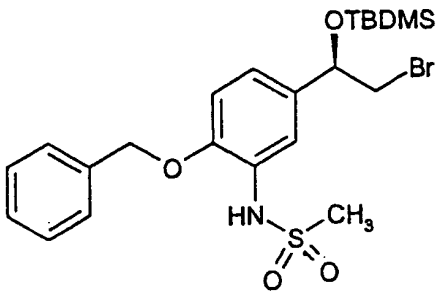
,(24)

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

Genoemde verbinding met formule (24) kan worden verkregen door een verbinding met formule



te laten reageren met een verbinding met formule



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

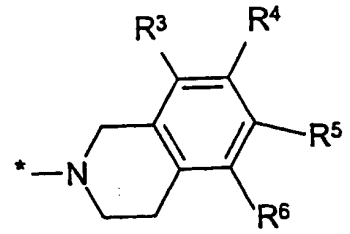
Voor sommige van de stappen van de hierboven beschreven werkwijze van bereiding van de verbindingen met formule (1) kan het noodzakelijk zijn om potentieel reactieve functies die men niet wenst om te laten reageren te beschermen, en om genoemde beschermende groepen daarop volgend af te splitsen. In een dergelijk geval kan elke verenigbare beschermende rest worden toegepast. In het bijzonder kunnen werkwijzen van bescherming en ontscherming zoals die beschreven door T.W. GREENE (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) of door P.J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994), worden toegepast.

Alle bovenstaande reacties en de bereidingen van nieuwe uitgangsmaterialen toegepast bij de voorgaande werkwijzen zijn conventioneel en geschikte reagentia en reactieomstandigheden voor de uitvoering of bereiding ervan alsmede procedures voor het isoleren van de gewenste producten zullen de vakman algemeen bekend zijn onder verwijzing naar literatuurprecedenten en de voorbeelden en bereidingen hiervoor.

Ook kunnen de verbindingen met formule (1) alsmede tussenproduct voor de bereiding daarvan worden gezuiverd volgens diverse algemeen bekende werkwijzen, zoals bijvoorbeeld kristallisatie of chromatografie.

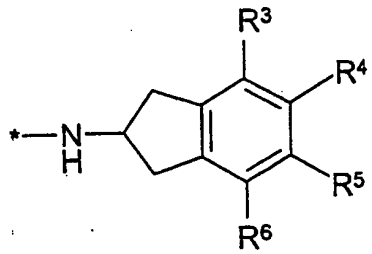
Bij voorkeur is Q^2 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)_4-$ of $-(CH(CH_2OH))-$.

Bij voorkeur is Q^1



, waarbij één van R_3, R_4, R_5 en R_6 OH is en de andere H zijn.

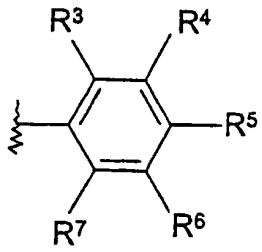
Bij voorkeur is Q^1



, waarbij één van R_3, R_4, R_5, en R_6 OH is en de andere H zijn.

Bij voorkeur is Q^1 een groep *-NR^8-Q^2-A, waarbij R^8 H, CH_3 of CH_2CH_3 is, Q^2 een C_1-C_4 alkyleen is en A naftyl gesubstitueerd door één hydroxy is.

Bij voorkeur is Q^1 een groep *-NR^8-Q^2-A, waarbij R^8 H, CH_3 of CH_2CH_3 is, Q^2 een C_1-C_4 alkyleen is en A een groep

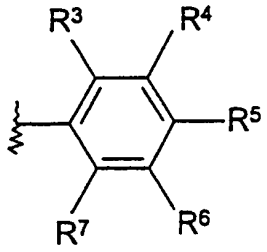


is, waarbij één van R^3, R^4, R^5, R^6 en R^7 OH is en de andere hetzelfde of verschillend zijn en worden gekozen uit H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, halogeen, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$,

$CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$, met dien verstande dat ten minste twee van R^3 tot R^7 gelijk zijn aan H;

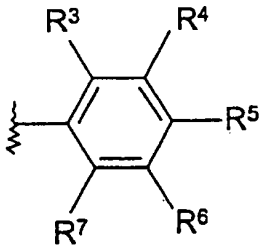
waarbij R^9 en R^{10} hetzelfde of verschillend zijn en worden gekozen uit H of C_1-C_4 alkyl.

Met meer voorkeur is Q^1 een groep *-NH-Q^2-A, waarbij Q^2 een $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_4-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, bij voorkeur $-CH_2-$, is, en A een groep



is, waarbij één van R^3, R^4, R^5, R^6 en R^7 OH is en de andere hetzelfde of verschillend zijn en worden gekozen uit H, OH, CH_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, halogeen, CF_3, OCF_3, met dien verstande dat ten minste 2 van R^3 tot R^7 gelijk zijn aan H.

Bij voorkeur is Q^1 een groep *-NR^8-Q^2-A, waarbij R^8 H, CH_3 of CH_2CH_3 is, Q^2 een C_1-C_4 alkyleen is en A een groep



is, waarbij één van R^3, R^4, R^5, R^6 en R^7 fenyl gesubstitueerd door OH is en de andere H zijn.

In de bovenstaande groepen van verbindingen hebben de volgende substituenten bijzondere voorkeur:

R^1 is H of C_1-C_4 alkyl en R^2 is C_1-C_4 alkyl. Met meer voorkeur is R^1 H of CH_3 en is R^2 CH_3.

n = 0 of 1. Met meer voorkeur is n 1.

R^1 is H en R^2 is CH_3 en n is 1.

R^1 is CH_3, R^2 is CH_3 en n is 1.

Bijzondere voorkeur hebben de verbindingen met de formule (1) zoals beschreven in de Voorbeeldensectie hierna, d.w.z.:

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

N-[(4'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

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

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

2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(2-hydroxy-1-naftyl)methyl]aceetamide;

2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(6-hydroxy-2-naftyl)methyl]aceetamide;

N-[(4'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

N-[(3'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

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

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

2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(6-hydroxy-1-naftyl)methyl]-N-methylaceetamide;

N-[(2'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

N-(2-Hydroxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(6-hydroxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]fenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}fenyl)methaansulfonamide;

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

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

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

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

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

2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(4-hydroxy-1-naftyl)methyl]-aceetamide;

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

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

N-(2-Chloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-methylaceetamide;

N-(3-Fluor-5-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-methylaceetamide;

N-[(2'-Hydroxybifenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-[(3'-Hydroxybifenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(4-Hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(2-Hydroxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(7-hydroxy-3,4-dihydroxyisochinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]fenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}fenyl)methaansulfonamide;
N-(2-Hydroxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(5-hydroxy-3,4-dihydroxyisochinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]fenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}fenyl)methaansulfonamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-fenylethyl]aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-fenylethyl]aceetamide;
N-[(3'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-[(2'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-[(4'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-fenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
N-[(4'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;

N-[2-(4-Hydroxy-2,5-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(4-Hydroxy-2,3-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide; en
3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-3-methylfenyl)ethyl]benzamide.

Volgens één aspect van de onderhavige uitvinding hebben de verbindingen met formule (1) waarbij de $(CH_2)_n$-$C(=O)Q^1$ groep in de meta-positie is in het algemeen de voorkeur.

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

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

Geschikte basezouten worden gevormd uit basen die niet-toxische zouten vormen. Voorbeelden omvatten de aluminium-, arginine-, benzathine-, calcium-, choline-, diethylamine-, diolamine-, glycine-, lysine-, magnesium-, meglumine-, olamine-, kalium-, natrium-, tromethamine- en zinkzouten. Halfzouten van zuren en basen kunnen ook worden gevormd, bijvoorbeeld, hemisulfaat- en hemicalciumzouten.

Voor een overzicht over geschikte zouten, zie "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" door Stahl en Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Duitsland, 2002).

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

(i) door de verbinding met formule (1) te laten reageren met het gewenste zuur of de gewenste base;

(ii) door het verwijderen van een zuur- of base-labiele beschermende groep uit een geschikte voorloper van de verbinding met formule (1) of door ringopenen van een geschikte cyclische voorloper, bijvoorbeeld een lacton of lactam, met behulp van het gewenste zuur of de gewenste base; of

(iii) door het omzetten van één zout van de verbinding met formule (1) in een ander door reactie met een geschikt zuur of een geschikte base of met behulp van een geschikte ionenwisselaarkolom.

Alle drie de reactie worden in het algemeen uitgevoerd in oplossing. Het resulterende zout kan uitprecipiteren en worden opgevangen door filtratie of kan worden gewonnen door verdamping van het oplosmiddel. De mate van ionisatie in het resulterende zout kan variëren van volledig geïoniseerd tot vrijwel niet geïoniseerd.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen voorkomen in zowel ongesolvateerde als gesolvateerde vormen. De term "solvaat" wordt hierin gebruikt om een moleculair complex te beschrijven, omvattende de verbinding volgens de uitvinding en een stoïchiometrische hoeveelheid van één of meer farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelmoleculen, bijvoorbeeld, ethanol De term "hydraat" wordt toegepast als genoemd oplosmiddel water is.

Omvat binnen de omvang van de uitvinding zijn complexen zoals clathraten, geneesmiddel-gastheerinsluitingscomplexen waarin, in tegenstelling tot de hiervoor genoemde solvaten, het geneesmiddel en de gastheer aanwezig zijn

in stoïchiometrische of niet-stoïchiometrische hoeveelheden. Ook omvat zijn complexen van het geneesmiddel die twee of meer organische en/of anorganische bestanddelen bevatten welke in stoïchiometrische of niet-stoïchiometrische hoeveelheden kunnen zijn. De resulterende complexen kunnen geïoniseerd, gedeeltelijk geïoniseerd of niet geïoniseerd zijn. Voor een overzicht van dergelijke complexen, zier J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 door 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 volgens de uitvinding omvatten verbindingen met formule (1) zoals hiervoor gedefinieerd, waaronder alle polymorfen en kristalvormen daarvan, prodrugs en isomeren daarvan (waaronder optische, geometrische en tautomere isomeren) zoals hierna gedefinieerd en isotoop-gelabelde verbindingen met formule (1).

Zoals aangegeven, zijn zogenaamde "pro-drugs" van de verbindingen met formule (1) ook binnen de omvang van de uitvinding. Derhalve kunnen bepaalde derivaten van verbindingen met formule (1) welke weinig of geen farmacologische activiteit zelf hebben, indien toegediend in of op het lichaam, worden omgezet in verbindingen met formule (1) met de gewenste activiteit, bijvoorbeeld door hydrolytische splitsing. Dergelijke derivaten worden aangeduid als "pro-drugs". Verdere informatie over de toepassingen van prodrugs kan worden gevonden in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, band 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).

Prodrugs volgens de uitvinding kunnen bijvoorbeeld worden geproduceerd door het vervangen van geschikte functionaliteiten aanwezig in de verbindingen met formule (1) met bepaalde delen de vakman bekend als "pro-delen" zoals

bijvoorbeeld beschreven in "Design of Prodrugs" door H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Sommige voorbeelden van prodrugs volgens de uitvinding omvatten:

(i) waar de verbinding met formule (1) een carbonzuurfunctionaliteit (-COOH) bevat, een ester daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij de waterstof van de carbonzuurfunctionaliteit van de verbinding met formule (1) wordt vervangen door (C_1-C_8)alkyl;

(ii) waar de verbinding met formule (1) een alcoholfunctionaliteit (-OH) bevat, een ether daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij de waterstof van de alcoholfunctionaliteit van de verbinding met formule (1) is vervangen door (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl; en

(iii) waar de verbinding met formule (1) een primaire of secundaire aminofunctionaliteit bevat ($-NH_2$ of -NHR waarbij $R \neq H$), een amide daarvan, bijvoorbeeld een verbinding waarbij, zoals het geval kan zijn, één of beide waterstoffen van de aminofunctionaliteit van de verbinding met formule (1) is/zijn vervangen door (C_1-C_{10})alkanoyl.

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

Bovendien kunnen bepaalde verbindingen met formule (1) zelf werken als prodrugs van andere verbindingen met formule (1).

Ook omvat binnen de omvang van de uitvinding zijn metabolieten van verbindingen met formule (1), dat wil zeggen, verbindingen in vivo gevormd na toediening van het geneesmiddel. Sommige voorbeelden van metabolieten volgens de uitvinding omvatten

(i) waar de verbinding met formule (1) een methylgroep bevat, een hydroxymethylderivaat daarvan ($-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$):

(ii) waar de verbinding met formule (1) een alkoxygroep bevat, een hydroxyderivaat daarvan (-OR → -OH);

(iii) waar de verbinding met formule (1) een tertiair aminogroep bevat, een secundair aminoderivaat daarvan (-NR^1R^2 → -NHR^1 of -NHR^2);

(iv) waar de verbinding met formule (1) een secundaire aminogroep bevat, een primair derivaat daarvan (-NHR^1 → -NH_2);

(v) waar de verbinding met formule (1) een fenyldeel bevat, een fenolderivaat daarvan (-Ph → -PhOH); en

(vi) waar de verbinding met formule (1) een amidegroep bevat, een carbonzuurderivaat daarvan (-$CONH_2$ → -COOH).

Verbindingen met formule (1) die één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten kunnen voorkomen als twee of meer stereoisomeren. Waar een verbinding met formule (1) een alkenyl- of alkenyleengroep bevat, zijn geometrische cis/trans (of Z/E) isomeren mogelijk. Waar structurele isomeren onderling omzetbaar zijn via een lage energiebarrière, kan tautomere isomerie ("tautomerie") voorkomen. Dit kan de vorm aannemen van protontautomerie bij verbindingen met formule (1) die bijvoorbeeld een imino-, keto- of oximgroep bevatten, of zogenaamde valentietautomerie bij verbindingen die een aromatisch deel bevatten. Er volgt uit dat een enkelvoudige verbinding meer dan één type isomerie kan vertonen.

Omvat binnen de omvang van de onderhavige uitvinding zijn alle stereoisomeren, geometrische isomeren en tautomere vormen van de verbindingen met formule (1), waaronder verbindingen die meer dan één type isomerie vertonen, en mengsels van één of meer daarvan. Ook omvat zijn zuuradditie- of basezouten waarbij het tegenion optisch actief is, bijvoorbeeld d-lactaat of l-lysine, of racemisch, bijvoorbeeld, dl-tartraat of dl-arginine.

Cis/trans-isomeren kunnen worden gescheiden met behulp van de vakman algemeen gekende conventionele technie-

ken, bijvoorbeeld chromatografie en fractionele kristallisatie.

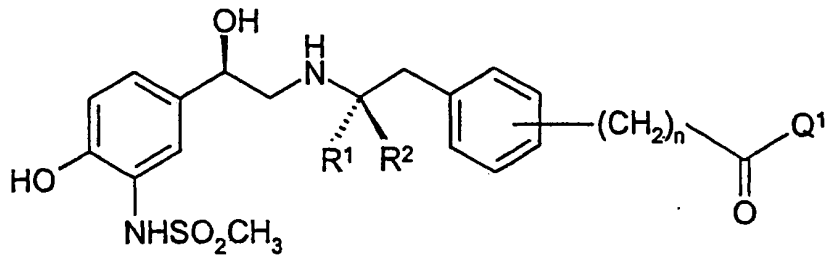
Conventionele technieken voor de bereiding/isolatie van afzonderlijke enantiomeren omvatten chirale synthese uit een geschikte optisch zuivere voorloper of resolutie van het racemaat (of het racemaat van een zout of derivaat) met behulp van, bijvoorbeeld, chirale hoge druk vloeistofchromatografie (HPLC).

Alternatief kan het racemaat (of een racemische voorloper) in reactie worden gebracht met een geschikte optisch actieve verbinding, bijvoorbeeld een alcohol, of, in het geval waar de verbinding met formule (1) een zuur of basisch deel bevat, een zuur of base zoals wijnsteenzuur of 1-fenylethylamine. Het resulterende diastereomere mengsel kan worden gescheiden door chromatografie en/of fractionele kristallisatie en één of beide van de diastereoisomeren omgezet in het overeenkomstige zuivere enantiomeer (de overeenkomstige zuivere enantiomeren) met behulp van de vakman algemeen bekende middelen.

Chirale verbindingen volgens de uitvinding (en chirale voorlopers daarvan) kunnen worden verkregen in enantiomeer-verrijkte vorm met behulp van chromatografie, in het bijzonder 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. Concentratie van het eluaat levert het verrijkte mengsel.

Stereoisomere conglomeraten kunnen worden gescheiden met behulp van de vakman algemeen bekende conventionele technieken - zie, bijvoorbeeld, "Stereochemistry of Organic Compounds door E.L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Volgens één aspect van de onderhavige uitvinding heeft het (R,R)-stereoisomeer met de onderstaande formule, waarbij R^1 waterstof is en R^2 C_1-C_4 alkyl, bij voorkeur methyl is, en n en Q^1 zijn zoals hierboven gedefinieerd, in het algemeen de voorkeur:



De onderhavige uitvinding omvat alle farmaceutisch aanvaardbare isotoop-gelabelde verbindingen met formule (1) waarbij één of meer atomen zijn vervangen door atomen met hetzelfde atoomnummer, maar een atoommassa of massagetal verschillen van de atoommassa of het massagetal dat in de natuur overweegt.

Voorbeelden van isotopen geschikt voor opname in de verbindingen volgens de uitvinding omvatten isotopen van waterstof, zoals ^{2}H en ^{3}H, koolstof, zoals ^{11}C, ^{13}C en ^{14}C, chloor, zoals ^{36}Cl, fluor, zoals ^{18}F, jodium, zoals ^{123}I en ^{125}I, stikstof, zoals ^{13}N en ^{15}N, zuurstof, zoals ^{15}O, ^{17}O en ^{18}O, fosfor, zoals ^{32}P, en zwavel, zoals ^{35}S.

Bepaalde isotoop-gelabelde verbindingen met formule (1), bijvoorbeeld die welke een radioactief isotoop opnemen, zijn nuttig bij geneesmiddel- en/of substraatweefselverdelingsonderzoeken. De radioactieve isotopen tritium, d.w.z. ^{3}H, en koolstof-14, d.w.z. ^{14}C, zijn bijzonder nuttig voor dit doel met het oog op hun gemak van opname en gemakkelijke middelen van detectie.

Substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium, d.w.z. ^{2}H, kunnen bepaalde therapeutische voordelen leveren resulterend uit grotere metabole stabiliteit, bijvoorbeeld verhoogde in vivo halfwaardetijd of verminderde doseringsvereisten, en kunnen derhalve de voorkeur hebben onder sommige omstandigheden.

Substitutie met positron emitterende isotopen, zoals ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O en ^{13}N, kunnen nuttig zijn bij Positron Emissie

Topografie (PET) onderzoeken voor het onderzoeken van substraatreceptorbezettingsgraad.

Isotoop-gelabelde verbindingen met formule (1) kunnen in het algemeen worden bereid met behulp van de vakman bekende conventionele technieken of met behulp van werkwijzen analoog aan die beschreven in de bijgevoegde Voorbeelden en Bereidingen met behulp van een geschikt isotoopgelabeld reagens in plaats van het eerder toegepaste niet-gelabelde reagens.

Farmaceutisch aanvaardbare solvaten volgens de uitvinding omvatten die, waarbij het oplosmiddel van kristallisatie isotoop gesubstitueerd kan zijn, b.v. D_2O, d_6-aceton, d_6-DMSO.

De verbindingen met formule (1), farmaceutisch aanvaardbare zoute en/of afgeleide vormen ervan, zijn waardevolle farmaceutisch actieve verbindingen, welke geschikt zijn voor de therapie en profylaxe van talrijke aandoeningen waarbij de β2-receptor is betrokken of waarbij agonisme van deze receptor voordeel kan induceren, in het bijzonder de allergische en niet-allergische luchtwegziekten maar ook bij de behandeling van andere ziekten zoals, maar niet beperkt tot die van het centrale zenuwstelsel, premature weeën, congestief hartfalen, depressie, ontstekings- en allergische huidziekten, psoriasis, proliferatieve huidziekten, glaucoom en bij aandoeningen waar er een voordeel is in het verlagen van maagzuurgraad, in het bijzonder bij maag- en peptische verzwering.

Verbindingen volgens de uitvinding bedoeld voor farmaceutische toepassing kunnen worden toegediend als kristallijne of amorfe producten. Deze kunnen bijvoorbeeld worden verkregen als vaste proppen, poeders of films met behulp van werkwijzen zoals precipitatie, kristallisatie, vriesdrogen, sproeidrogen of verdampend drogen. Microgolf- of radiofrequentiedrogen kunnen voor dit doel worden toegepast.

Deze kunnen alleen worden toegediend of in combinatie met één of meer andere verbindingen volgens de uitvinding

of in combinatie met één of meer andere geneesmiddelen (of als elke combinatie daarvan). In het algemeen zullen deze worden toegediend als een formulering in verbinding met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten. De term "excipiënt" wordt hierin gebruikt om elk ingrediënt anders dan de verbinding(en) volgens de uitvinding te beschrijven. De keuze van excipiënt zal in grote mate afhangen van factoren zoals de bepaalde wijze van toediening, het effect van de excipiënt of oplosbaarheid en stabiliteit, en de aard van de doseringsvorm.

Farmaceutische preparaten geschikt voor aflevering van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding en werkwijzen voor de bereiding ervan zullen de vakman gemakkelijk duidelijk zijn. Dergelijke preparaten en werkwijzen voor de bereiding ervan kunnen bijvoorbeeld worden gevonden in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19^{e} uitgave (Mack Publishing Company, 1995).

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook direct in de bloedstroom, in spier of in een inwendig orgaan worden toegediend. Geschikte middelen voor parenterale toediening omvatten intraveneus, intra-arteriaal, intraperitoneaal, intrathecaal, intraventriculair, intra-urethraal, intrasternaal, intracraniaal, intramusculair en subcutaan. Geschikte inrichtingen voor parenterale toediening omvatten naald (waaronder micronaald) injectoren, naaldvrije injectoren en infusietechnieken.

Parenterale formuleringen zijn in het algemeen waterige oplossingen die excipiënten kunnen bevatten zoals zouten, koolhydraten en buffermiddelen (bij voorkeur tot een pH van 3 tot 9), maar voor sommige toepassingen kunnen deze meer geschikt worden geformuleerd als een steriele niet-waterige oplossing of als een gedroogde vorm om te worden toegepast samen met een geschikt vehikel zoals steriel, pyrogeenvrij water.

De bereiding van parenterale formuleringen onder steriele omstandigheden, bijvoorbeeld door lyofilisatie, kan

gemakkelijk worden bewerkstelligd met behulp van de vakman algemeen bekende standaard farmaceutische technieken.

De oplosbaarheid van verbindingen met formule (1) toegepast bij de bereiding van parenterale oplossingen kan worden verhoogd door de toepassing van geschikte formuleringstechnieken, zoals de opname van oplosbaarheid-versterkende middelen.

Formuleringen voor parenterale toediening kunnen worden geformuleerd onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde-, onderhouden-, gepulseerde-, geregelde-, gerichte en geprogrammeerde afgifte. Dergelijke verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden geformuleerd als een vaste stof, halfvaste stof, of thixotrope vloeistof voor toediening als een geïmplanteerd depot dat gemodificeerde afgifte van de actieve verbinding verschaft. Voorbeelden van dergelijke formuleringen omvatten geneesmiddel-beklede stents en poly(dl-melk-coglycol)zuur (PGLA) mircobolletjes.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook topisch worden toegediend aan de huid of slijmvlies, dat wil zeggen, dermaal of transdermaal. In het algemeen omvatten formuleringen voor dit doel gels, hydrogels, lotions, oplossingen, crèmes, zalven, stofpoeders, verbanden, schuimen, films, huidpleisters, wafels, implantaten, sponsen, vezels, bandages en micro-emulsies. Liposomen kunnen ook worden toegepast. In het algemeen omvatten dragers alcohol, water, minerale olie, vloeibare paraffine, witte paraffine, glycerine, polyethyleenglycol en propyleenglycol. Penetratieversterkers kunnen worden opgenomen - zie bijvoorbeeld J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 door Finnin en Morgan (oktober 1999).

Andere middelen van topische toediening omvatten aflevering door elektroporatie, iontoforese, fonoforese, sonoforese en micronaald- of naaldvrije (b.v. Powderject™, Bioject™, enz.) injectie.

Formuleringen voor topische toediening kunnen worden geformuleerd onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde-, onderhouden-, gepulseerde-, geregeld-, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook intranasaal of door inhalatie worden toegediend, in het algemeen in de vorm van een droog poeder (hetzij alleen, als een mengsel, bijvoorbeeld in een droog mengsel met lactose, of als een gemengd bestanddeeldeeltje, bijvoorbeeld, gemengd met fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine) uit een droog poeder inhaler of als een aërosolspray voor een op druk gebrachte houder, pomp, spray, atomiseerapparaat (bij voorkeur een atomiseerapparaat dat elektrohydrodynamica toepast om een fijne mist te produceren), of vernevelaar, met of zonder de toepassing van een geschikt drijfmiddel, zoals 1,1,1,2-tetrafluorethaan of 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan. Voor intranasaal gebruik kan het poeder een biohechtend middel omvatten, bijvoorbeeld chitosan of cyclodextrine.

De op druk gebrachte houder, pomp, spray, atomiseerapparaat of vernevelaar bevat een oplossing of suspensie van de verbinding(en) volgens de uitvinding omvattende bijvoorbeeld ethanol, waterige ethanol of een geschikt alternatief middel voor dispergeren, oplosbaar maken of uitbreiden van afgifte van het actieve middel, een drijfmiddel (drijfmiddelen) als oplosmiddel en een eventuele oppervlakteactieve stof, zoals sorbitantrioleaat, oliezuur, of een oligomelkzuur.

Voorafgaande aan toepassing in een droog poeder of suspensieformulering, wordt het geneesmiddelproduct gemicroniseerd tot een grootte geschikt voor aflevering door inhalatie (in het algemeen kleiner dan 5 micron). Dit kan worden bereid met behulp van elke geschikte verkleiningswerkwijze, zoals spiraalstraalmalen, fluïde bed straalmalen, superkritisch fluïdum verwerken om nanodeeltjes te vormen, hoge druk homogenisatie, of sproeidrogen.

Capsules (bijvoorbeeld gemaakt van gelatine of hydroxypropylmethylcellulose), doordrukverpakkingen en patronen voor toepassing in een inhaler of insufflator kunnen worden geformuleerd om een poedermengsel van de verbinding volgens de uitvinding, een geschikte poederbasis zoals lactose of zetmeel en een prestatiemodificator zoals l-leucine, mannitol of magnesiumstearaat te bevatten. De lactose kan watervrij zijn of in de vorm van het monohydraat, bij voorkeur de laatste. Andere geschikte excipiënten omvatten dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose en trehalose.

Een geschikte oplossingsformulering voor toepassing in een atomiseerapparaat met behulp van elektrohydrodynamica om een fijne mist te produceren kan 1 µg tot 20 mg van de verbinding volgens de uitvinding per werking bevatten en het werkingsvolume kan variëren van 1 µl tot 100 µl. Een typerende formulering kan een verbinding met formule (1), propyleenglycol, steriel water, ethanol en natriumchloride omvatten. Alternatieve oplosmiddelen die kunnen worden toegepast in plaats van propyleenglycol omvatten glycerol en polyethyleenglycol.

Geschikte smaakstoffen, zoals menthol en levomenthol, of zoetstoffen zoals sacharine of sacharinenatrium, worden toegediend aan die formuleringen volgens de uitvinding bedoeld voor geïnhaleerde/intranasale toediening.

Formuleringen voor geïnhaleerde/intranasale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn met behulp van, bijvoorbeeld, PGLA. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde-, onderhouden-, gepulseerde-, geregelde-, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

In het geval van droog poeder inhalers en aërosols wordt de doseringseenheid bepaald met behulp van een afsluiter die een afgemeten hoeveelheid aflevert. Eenheden volgens de uitvinding worden in het algemeen gerangschikt om een afgemeten 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 traject zijn van 0,001 mg tot 40 mg welke kan worden toegediend in een enkelvoudige dosis of, meer gebruikelijk, als verdeelde doses door de gehele dag.

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

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen rectaal of vaginaal worden toegediend, bijvoorbeeld in de vorm van een zetpil, pessarium of klysma. Cacaoboter is een traditionele zetpilbasis, maar diverse alternatieven kunnen worden toegepast zoals geschikt.

Formuleringen voor rectale/vaginale toediening kunnen worden geformuleerd om onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifteformuleringen omvatten vertraagde-, onderhouden-, gepulseerde-, geregelde-, gerichte en geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook direct aan het oog of oor worden toegediend, in het algemeen in de vorm van druppels van een gemicroniseerde suspensie of oplossing in isotone, pH-bijgestelde, steriele zoutoplossing. Andere formuleringen geschikt voor oog- en oortoediening omvatten zalven, bioafbreekbare (b.v. absorbeerbare gelsponsen, collageen) en niet-bioafbreekbare (b.v. silicone) implantaten, wafels, lenzen en deeltjesvormige of blaasvormige systemen, zoals niosomen of liposomen. Een polymeer zoals verknoopt polyacrylzuur, polyvinylalcohol, hyaluronzuur, een celluloseachtig polymeer, bijvoorbeeld hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose of methylcellulose, of een heteropolysacharidepolymeer, bijvoorbeeld gelangom, kan worden opgenomen samen met een conserveermiddel, zoals benzalkoniumchloride. Dergelijke formuleringen kunnen ook worden afgeleverd door iontoforese.

Formuleringen voor oog/oortoediening kunnen worden geformuleerd onmiddellijke en/of gemodificeerde afgifte te zijn. Gemodificeerde afgifte formuleringen omvatten ver-

traagde-, onderhouden-, gepulseerde-, geregelde-, gerichte of geprogrammeerde afgifte.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden gecombineerd met oplosbare macromoleculaire eenheden, zoals cyclodextrine en geschikte derivaten daarvan of polyethyleenglycol-bevattende polymeren, om hun oplosbaarheid, oplossnelheid, smaakmaskering, biobeschikbaarheid en/of stabiliteit voor toepassing bij elk van de hiervoor genoemde wijzen van toediening te verbeteren.

Geneesmiddel-cyclodextrinecomplexen worden bijvoorbeeld gevonden in het algemeen nuttig te zijn voor de meeste doseringsvormen en toedieningsroutes. Zowel insluitings- als niet-insluitingscomplexen kunnen worden toegepast. Als een alternatief voor directe complexering met het geneesmiddel kan het cyclodextrine worden toegepast als een hulptoevoegmiddel, b.v. als een drager, verdunningsmiddel of oplosbaar makende stof. Zeer gebruikelijk toegepast voor doeleinden zijn alfa-, bèta- en gamma-cyclodextrinen, waarvan voorbeelden kunnen worden gevonden in internationale octrooiaanvragen nrs. WO 91/11172, WO 94/02518 en WO 98/55148.

Voor zover het gewenst kan zijn om een combinatie van actieve verbindingen toe te dienen, bijvoorbeeld voor het doel van het behandelen van een bepaalde ziekte of aandoening, is het binnen de omvang van de onderhavige uitvinding dat twee of meer farmaceutische preparaten, waarvan ten minste één een verbinding volgens de uitvinding bevat, geschikt kunnen worden gecombineerd in de vorm van een pakket geschikt voor medetoediening van de preparaten.

Derhalve omvat het pakket volgens 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 behouden van genoemde preparaten, zoals een houder, verdeelde fles, of verdeeld foliepakket. Een voorbeeld van een dergelijk pakket is de vertrouwde doordrukverpakking toege-

past voor het verpakken van tabletten, capsules en dergelijke.

Het pakket volgens de uitvinding is bijzonder geschikt voor het toedienen van verschillende doseringsvormen, bijvoorbeeld parenterale, voor het toedienen van de afzonderlijke preparaten op verschillende doseringstussenpozen, of voor het titreren van de afzonderlijke preparaten tegen elkaar. Om volgzaamheid te helpen, omvat het pakket in het algemeen aanwijzingen voor toediening en kan zijn voorzien van een zogenaamd geheugenhulpmiddel.

Voor toediening aan menselijke patiënten is de totale dagelijkse dosis van de verbindingen volgens de uitvinding in het algemeen in het traject van 0,001 mg tot 5000 mg, vanzelfsprekend afhankelijk van de wijze van toediening. Bijvoorbeeld kan een intraveneuze dagelijkse dosis slechts 0,001 mg tot 40 mg vereisen. De totale dagelijkse dosis kan worden toegediend in enkelvoudige of verdeelde doses en kan, naar het oordeel van de arts, buiten het hierin gegeven typerende traject vallen.

Deze doseringen zijn gebaseerd op een gemiddelde menselijke patiënt met een gewicht van ongeveer 65 kg tot 70 kg. De arts zal gemakkelijk in staat zijn doses te bepalen voor patiënten wiens gewicht buiten dit traject valt, zoals kinderen en de ouderen. Voor het vermijden van twijfels omvatten verwijzingen hierin naar "behandeling" verwijzingen naar curatieve, palliatieve en profylactische behandeling.

Volgens een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding kunnen de verbindingen met de formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, afgeleide vormen of preparaten daarvan, ook worden toegepast als een combinatie met één of meer additionele therapeutische middelen om mede te worden toegediend aan een patiënt om enig bepaald gewenst therapeutisch eindresultaat te verkrijgen zoals de behandeling van pathofysiologisch relevante ziekteprocessen waaronder, maar niet beperkt tot (i) luchtpijpvernauwing, (ii) ontsteking, (iii) allergie, (iv) weefselvernie-

tiging, (v) tekenen en symptomen zoals kortademigheid, hoesten. De tweede en meer additionele therapeutische middelen kunnen ook een verbinding met de formule (1), of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vormen of preparaten daarvan zijn, of één of meer β2-agonisten bekend in de techniek. Meer in het algemeen zullen de tweede en meer therapeutische middelen worden gekozen uit een verschillende categorie therapeutische middelen.

Zoals hierin gebruikt, zijn de termen "medetoediening", "mede toegediend" en "in combinatie met", verwijzende naar de verbindingen met formule (1) en één of meer andere therapeutische middelen, bedoeld te betekenen, en verwijzen naar en omvatten de volgende:

- gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van verbinding(en) met formule (1) en therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke bestanddelen samen in een enkele doseringsvorm worden geformuleerd welke genoemde bestanddelen op in hoofdzaak dezelfde tijd aan genoemde patiënt afgeeft,
- in hoofdzaak gelijktijdige toediening van een dergelijke combinatie van verbinding(en) met formule (1) en therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke bestanddelen apart van elkaar in afzonderlijke doseringsvormen worden geformuleerd welke op in hoofdzaak dezelfde tijd worden genomen door genoemde patiënt, waarop genoemde bestanddelen op in hoofdzaak dezelfde tijd aan genoemde patiënt worden afgegeven,
- achtereenvolgende toediening van een dergelijke combinatie van verbinding(en) met formule (1) en therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke bestanddelen apart van elkaar worden geformuleerd in afzonderlijke doseringsvormen welke op achtereenvolgende tijden worden genomen door genoemde patiënt met een aanzienlijke tijdstussenpoos tussen elke toediening, waarop genoemde be-

standdelen worden afgegeven op in hoofdzaak verschillende tijden aan genoemde patiënt; en

- achtereenvolgende toediening van een dergelijke combinatie van verbinding(en) met formule (1) en therapeutisch middel (therapeutische middelen) aan een patiënt die behandeling nodig heeft, als dergelijke bestanddelen samen worden geformuleerd in een enkelvoudige doseringsvorm welke genoemde bestanddelen op een geregelde wijze afgeeft waarop deze gelijktijdig, achtereenvolgens en/of overlappend worden toegediend op dezelfde en/of verschillende tijden door genoemde patiënt,

waarbij elk deel met behulp van hetzij dezelfde hetzij een verschillende route kan worden toegediend.

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

(a) 5-Lipoxygenase (5-LO) remmers van 5-lipoxygenase activerend proteïne (FLAP) antagonisten,

(b) Leukotrieenantagonisten (LTRAs) waaronder antagonisten van LTB_4, LTC_4, LTD_4 en LTE_4,

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

(d) α_1- en α_2-adrenoceptoragonist vaatvernauwer sympathomimetische middelen voor decongestieve toepassing,

(e) muscarinische M3-receptorantagonisten of anticholinergische middelen,

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

(g) Theofylline,

(h) Natriumcromoglycaat,

(i) COX-remmers zowel niet-selectieve als selectieve COX-1- of COX-2-remmers (NSAIDs),

(j) Orale en geïnhaleerde glucocorticosteroïden, zoals DAGR (gedissocieerde agonist van de corticoïde receptor)

(k) Monoklonale antilichamen actief tegen endogene ontstekingseenheden,
(l) Anti-tumornecrosefactor (anti-TNF-α) middelen,
(m) Hechtingsmolecuulremmers zoals VLA-4-antagonisten,
(n) Kinine-B_1- en B_2-receptorantagonisten,
(o) Immuno-onderdrukkende middelen,
(p) Remmers van matrixmetalloproteases (MMPs),
(q) Tachykinine NK_1-, NK_2- en NK_3-receptorantagonisten,
(r) Elastaseremmers,
(s) Adenosine A2a-receptoragonisten,
(t) Remmers van urokinase,
(u) Verbindingen die werken op dopaminereceptoren, b.v. D2-agonisten,
(v) Modulatoren van het NFκβ-pad, b.v. IKK-remmers,
(w) Modulatoren van cytokine signalerende paden zoals p38 MAP-kinase-, syk-kinase- of JAK-kinaseremmer
(x) Middelen die kunnen worden geclassificeerd als mucolytica of antihoestmiddel, en
(y) Antibiotica.

Volgens de onderhavige uitvinding hebben combinatie van de verbindingen met formule (1) met:
- H3-antagonisten,
- Muscarinische M3-receptorantagonisten,
- PDE4-remmers,
- glucocorticosteroïden,
- Adenosine A2a-receptoragonisten,
- Modulatoren van cytokine signalerende paden zoals p38 MAP-kinase of syk-kinase, of,
- Leukotrieenantagonisten (LTRAs) waaronder antagonisten van LTB_4, LTC_4, LTD_4 en LTE_4,

verder de voorkeur.

Volgens de onderhavige uitvinding hebben combinaties van de verbindingen met formule (1) met:
- glucocorticosteroïden, in het bijzonder geïnhaleerde glucocorticosteroïden met verminderde systemische bijwerkingen, waaronder prednison, prednisolon, flunisolide, triamcinolonacetonide, beclomethasondipropionaat,

budesonide, fluticasonpropionaat, ciclesonide en mometasonfuroaat, of

- muscarinische M3-receptorantagonisten of anticholinergische middelen waaronder in het bijzonder ipratropiumzouten, namelijk bromide, tiotropiumzouten, namelijk bromide, oxitropiumzouten, namelijk bromide, perenzepine en telenzepine,

verder de voorkeur.

Er dient te worden ingezien dat alle verwijzingen hierin naar behandeling curatieve, palliatieve en profylactische behandeling omvatten. De beschrijving die volgt, betreft de therapeutische toepassingen waarvoor de verbindingen met formule (1) kunnen worden gesteld.

De verbindingen met formule (1) hebben het vermogen in wisselwerking te treden met de β2-receptor en hebben daardoor een breed traject aan therapeutische toepassingen, zoals verder hieronder beschreven, vanwege de essentiële rol welke de β2-receptor speelt in de fysiologie van alle zoogdieren.

Derhalve betreft een verder aspect van de onderhavige uitvinding de verbindingen met formule (1), of farmaceutisch aanvaardbare zouten, afgeleide vormen of preparaten daarvan, voor toepassing bij de behandeling van ziekten, aandoeningen en kwalen waarbij de β2-receptor is betrokken. Meer specifiek betreft de onderhavige uitvinding de verbindingen met formule (1) of farmaceutisch aanvaardbare zouten, afgeleide vormen of preparaten daarvan, voor toepassing bij de behandeling van ziekten, aandoeningen, en kwalen gekozen uit de groep bestaande uit:

- astma van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder astma die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit atopische astma, niet-atopische astma, allergische astma, atopische bronchiale IgE-gemedieerde astma, bronchiale astma, essentiële astma, ware astma, intrinsieke astma veroorzaakt door pathofysiologische verstoringen, extrinsieke astma veroorzaakt door milieufactoren, essentiële astma van onbekende of ondui-

delijke oorzaak, niet-atopische astma, bronchitische astma, emfysemateuze astma, oefening-geïnduceerde astma, allergeen geïnduceerde astma, koude lucht geïnduceerde astma, beroepsastma, infectieve astma veroorzaakt door bacteriële, schimmel, protozoale of virale infectie, niet-allergische astma, beginnende astma, hijgend kind syndroom en bronchiolytis,

- chronische of acute luchtpijpvernauwing, chronische bronchitis, obstructie van de kleine luchtwegen, en emfyseem,
- obstructieve of ontstekingsluchtwegziekten van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder een obstructieve of ontstekingsluchtwegziekte die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit chronische eosinofiele pneumonie, chronische obstructieve longziekte (COPD), COPD die chronische bronchitis, longemfyseem of dyspneu al of niet verbonden met COPD omvat, COPD die wordt gekenmerkt door onomkeerbare, progressieve luchtwegobstructie, volwassen ademhalingsnoodsyndroom (ARDS), versterking van luchtweghyperreactiviteit ten gevolge van andere geneesmiddeltherapie en luchtwegziekte die is verbonden met long hoge bloeddruk,
- bronchitis van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchitis die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit acute bronchitis, acute laryngotracheale bronchitis, arachidische bronchitis, catarrale bronchitis, kroepbronchitis, droge bronchitis, infectieuze astmatische bronchitis, productieve bronchitis, staphylococcus of streptococcale bronchitis en blaasjesbronchitis,
- acuut longletsel,
- bronchiectase van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchiectase die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit cilindrische bronchiectase, blaasvormige bronchiectase, fusiforme bronchiectase, capillaire bronchiectase, cystische bron-

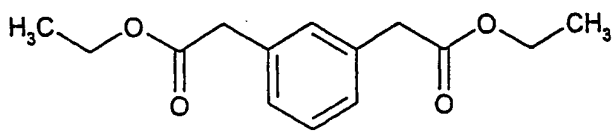
chiectase, droge bronchiectase en folliculaire bronchiectase.

Een nog verder aspect van de onderhavige uitvinding betreft ook de toepassing van de verbindingen met formule (1) of farmaceutisch aanvaardbare zouten, afgeleide vormen of preparaten daarvan, voor de bereiding van een geneesmiddel met een β2-agonistactiviteit. In het bijzonder betreft de onderhavige uitvinding de toepassing van de verbindingen met formule (1) of farmaceutisch aanvaardbare zouten, afgeleide vormen of preparaten daarvan, voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van β2-gemedieerde ziekten en/of aandoeningen, in het bijzonder de hierboven vermelde ziekten en/of aandoeningen.

Als een gevolg verschaft de onderhavige uitvinding een bijzonder interessante werkwijze om een zoogdier, waaronder een menselijk wezen, te behandelen met een effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule (1), of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan. Meer precies verschaft de onderhavige uitvinding een bijzonder interessante werkwijze voor de behandeling van β2-gemedieerde ziekten en/of aandoeningen bij een zoogdier, waaronder een menselijk wezen, in het bijzonder de hierboven vermelde ziekten en/of aandoeningen, omvattende het toedienen aan genoemd zoogdier van een effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule (1), de farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of afgeleide vormen ervan.

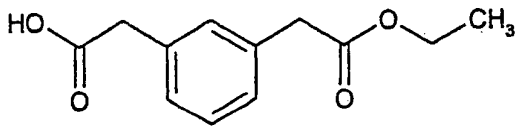
De volgende voorbeelden illustreren de bereiding van de verbindingen met de formule (1):

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



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 resulterende oplossing werd 16 uur verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De rest werd verdeeld tussen verzadigde waterige natriumwaterstofcarbonaat (300 ml) en ethylacetaat (500 ml). De organische fase werd gewassen met water (200 ml), verzadigde waterige natriumchloride (300 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd en gaf de titelverbinding als een vaal gele olie (63,5 g).
^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,31 (t, 6H), 3,65 (s, 4H), 4,20 (q, 4H), 7,24-7,36 (m, 4 H) dpm.
MS (elektrospray): m/z 251 $[M+H]^+$

Bereiding 2: [3-(2-Oxo-propyl)-fenyl]-azijnzuurethylester



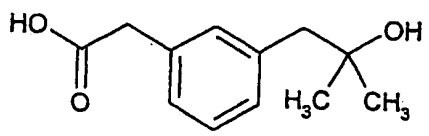
Een oplossing van de diester uit bereiding 1 (44,3 g, 177 mmol) en 2,2'-(1,3-fenyleen)diazijnzuur (59,2, 308 mmol) in ethanol (24 ml) en dioxan (290 ml) werd druppelsgewijs behandeld met 12 M chloorwaterstofzuur (4,9 ml,

58,8 mmol). Het reactiemengsel werd 18 uur geroerd bij koeken onder terugvloeikoeling voordat men dit liet afkoelen en tot een laag volume werd geconcentreerd. Het reactiemengsel werd verdund met tolueen (125 ml) en de resulterende suspensie gefiltreerd. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en de rest opgenomen in water en basisch gemaakt met natriumbicarbonaat tot pH neutraal. Het mengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml) en de organische laag werd afgescheiden en gewassen met natriumbicarbonaatoplossing (5 × 30 ml) en verzadigde waterige natriumchloride (50 ml). De gecombineerde waterige extracten werden aangezuurd tot pH 3 met 6 M chloorwaterstofzuur en geëxtraheerd met ether (3 × 30 ml). De organische lagen werden gecombineerd, gedroogd (magnesiumsulfaat) en onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gewreven met pentaan en gaf de titelverbinding als een kleurloze vaste stof, 10,8 g.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,25 (t, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 7,18-7,32 (m, 4H) dpm.

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

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



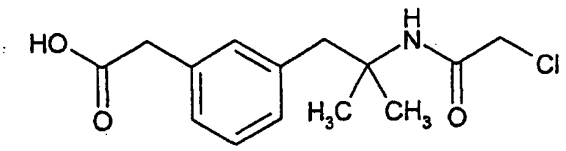
Methylmagnesiumchloride (51 ml van een 3 M oplossing in tetrahydrofuran, 153 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van de bereiding 2 (11,6 g, 51 mmol) (International Journal of Peptide and Protein Research, 1987, 29(3), 331) in tetrahydrofuran (300 ml) bij 0°C onder stikstof. Men liet de reactie gedurende de nacht opwarmen tot kamertemperatuur onder de vorming van

een dik wit precipitaat en vervolgens werden water (50 ml) en 2 M chloorwaterstofzuur (80 ml) voorzichtig toegevoegd. De waterige laag werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2 × 300 ml) en de gecombineerde organische lagen gewassen met pekel (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat), en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd om de titelverbinding te leveren als een gouden olie (11,2 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,22 (6H, s), 2,75 (2H, s), 3,63 (2H, s), 7,12-7,30 (4H, m).

MS (ESI); m/z 209 $[M+H]^+$

Bereiding 4: {3-[2-(2-Chloor-acetylamino)-2-methyl-propyl]-fenyl}-azijnzuur

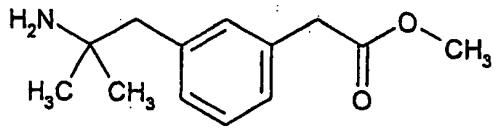


2-Chlooracetonitril (8,8 ml, 140 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van de alcohol uit bereiding 3 (16,0 g, 70 mmol), in azijnzuur (33 ml). De resulterende oplossing werd afgekoeld tot 0°C, behandeld met geconcentreerd zwavelzuur (33 ml), en men liet het reactiemengsel geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur. Na 4 uur werd het reactiemengsel op ijs gegoten en basisch gemaakt met vast natriumcarbonaat. De oplossing werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2 × 500 ml) en de gecombineerde organische extracten gedroogd (magnesiumsulfaat) en onder vacuüm geconcentreerd om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof (19,0 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,36 (s, 6H), 3,02 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 7,06-7,31 (m, 4H) dpm.

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

Bereiding 5: [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-fenyl]-azijnzuurmethylester

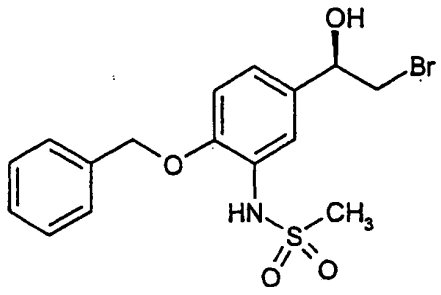


Een oplossing van het amide uit bereiding 4 (5,1 g, 18 mmol), thio-ureum (1,6 g, 21 mmol) en azijnzuur (18 ml) in ethanol (80 ml) werd 16 uur onder een stikstofatmosfeer verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en dit werd gefiltreerd. Het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd, de rest opgelost in methanol (150 ml), verzadigd met waterstofchloridegas en de resulterende oplossing 16 uur verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. Het mengsel werd onder vacuüm geconcentreerd en de rest verdeeld tussen ethylacetaat (200 ml) en 5 % waterige natriumcarbonaatoplossing (200 ml). De organische fase werd gewassen met pekel (100 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van sterke kationenwisselaarhars, eluerend met methanol en vervolgens een 2 M oplossing van ammoniak in methanol, om het product te elueren. het eluent werd onder vacuüm geconcentreerd en gaf de titelverbinding als een gele olie, 2,68 g.

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 1,14 (s, 6H), 2,68 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,23-7,27 (m, 1H) dpm.

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

Bereiding 6: N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-broom-1-hydroxy-ethyl]fenyl}methaansulfonamide

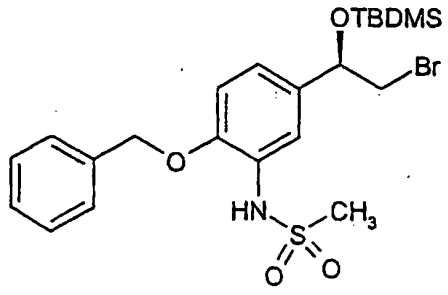


Een oplossing van (1R)-1-[3-amino-4-(benzyloxy)-fenyl]-2-broomethanol (Org. Process Research and Development, 1998, 2, 96) (30,8 g, 95,6 mmol) in dichloormethaan (300 ml) werd behandeld met pyridine (9,3 ml, 115 mmol). De resulterende oplossing werd afgekoeld tot 5°C en een oplossing van methaansulfonylchloride (7,8 ml, 100,7 mmol) in dichloormethaan (10 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd. Het mengsel werd een verdere 30 minuten bij 5°C geroerd en men liet het vervolgens geleidelijk gedurende een periode van 16 uur tot kamertemperatuur opwarmen. Het reactiemengsel werd gewassen met 2 N chloorwaterstofzuur (110 ml) en de organische fase werd afgescheiden, gedroogd (magnesiumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd om een oranje olie te geven. De rest werd gekristalliseerd uit hete tolueen (100 ml) en gaf de titelverbinding als een vaal roze vaste stof (33,7 g).

^{1}HNMR ($DMSOd_6$, 400 MHz) δ: 2,93 (s, 3H), 3,52-3,66 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,95 (s, 1H) dpm.

MS (elektrospray): m/z 398/400 $[M-H]^-$

Bereiding 7: N-[2-(Benzyloxy)-5-((1R)-2-broom-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)fenyl]methaansulfonamide



Een oplossing van het bromide van bereiding 6 (21,5 g, 53,7 mmol) in N,N-dimethylformamide (125 ml) werd behandeld met imidazool (4,16 g, 75,2 mmol) en tert-butyl-(dimethyl)silylchloride (9,73 g, 64,5 mmol) en men liet de resulterende oplossing 16 uur bij kamertemperatuur roeren. Het reactiemengsel werd verdund met ethylacetaat (200 ml) en gewassen met water (2 x 100 ml). De waterige fasen werden gecombineerd en geëxtraheerd met ethylacetaat (100 ml). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 N chloorwaterstofzuur (100 ml), gedroogd (magnesiumsulfaat) en onder vacuüm verminderd. De rest werd gesuspendeerd in pentaan:ethylacetaat (200 ml, 1:1 op volumebasis) en het oplosmiddel verdampt. De rest werd gewreven met verder pentaan:ethylacetaat (200 ml, 1:1 op volumebasis) en de resulterende vaste stof afgefiltreerd en onder vacuüm gedroogd om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof (23,7 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 4,80-4,83 (m, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,52-7,54 (m, 1H) dpm.

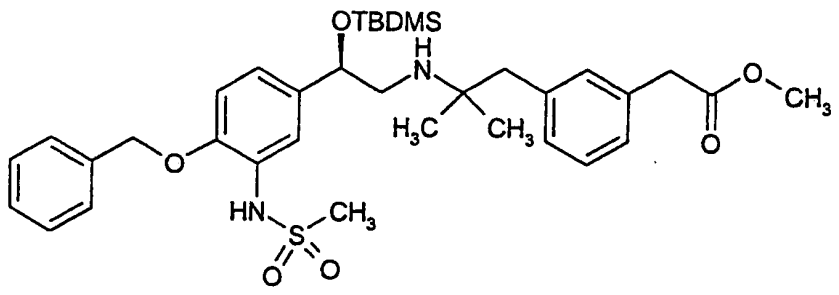
Alternatieve werkwijze voor de bereiding van bereiding 7:

Een oplossing van het bromide van bereiding 6 (10 g, 24,98 mmol) werd opgelost in DCM (20 ml, 2 ml/g) en ver-

volgens werd imidazool (4,58 g, 37,47 mmol, 1,5 eq) toegevoegd gevolgd door TBDMSiCl (5,27 g, 34,97 mmol, 1,4 eq). Het reactiemengsel werd 1 uur verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling en men liet dit vervolgens afkoelen tot 30°C. Het mengsel werd verdund met isopropylacetaat (80 ml, 8 ml/g) en vervolgens geblust met 2 M HCl (50, 5 ml/g) en 10 minuten heftig geroerd. De fasen werden gescheiden en de organische fase werd gewassen met water (50 ml, 5 ml/g). De organische fase werd vervolgens in volume verminderd onder verminderde druk bij 45°C tot 25-30 ml. De oplossing werd vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en een suspensie snel gevormd en werd 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Heptaan (20 ml, 2 ml/g) werd vervolgens gedurende 10 minuten toegevoegd en de suspensie werd afgekoeld tot 5-10°C en 1 uur geroerd. De suspensie werd vervolgens gefiltreerd en op het filterpapier gewassen met heptaan (2 × 10 ml). De resulterende filterkoek werd in een vacuümoven bij 50°C 12 uur gedroogd en gaf de titelverbinding als een witte vaste stof (11,05 g, 86 % opbrengst).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 2,91 (s, 3H), 4,80-4,83 (m, 1H), 6,80 (bs, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,52-7,54 (m, 1H) dpm.

Bereiding 8: Methyl-(3-{2-[((2R)-2-{4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-2-hydroxyethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetaat

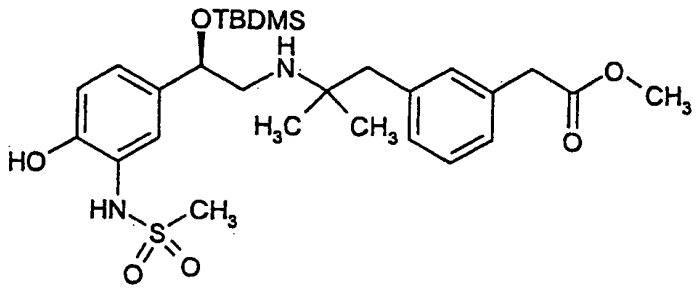


Het bromide van bereiding 7 (36,0 g, 70,8 mmol) en het amine van bereiding 5 (36,0 g, 153 mmol) werden 72 uur tot 85°C verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met pentaan:ethylacetaat (50:50 op volumebasis) om het titelproduct te geven als een vaal gele olie (37,2 g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,57-2,97 (m, 7H), 3,59 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,68-4,72 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,79 (bs, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,04-7,21 (m, 7H), 7,37-7,44 (m, 5H), 7,56 (d, 1H) dpm.

MS (APCI): m/z 655 $[M+H]^+$

Bereiding 9: Methyl-(3-{2-[((2R)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetaat

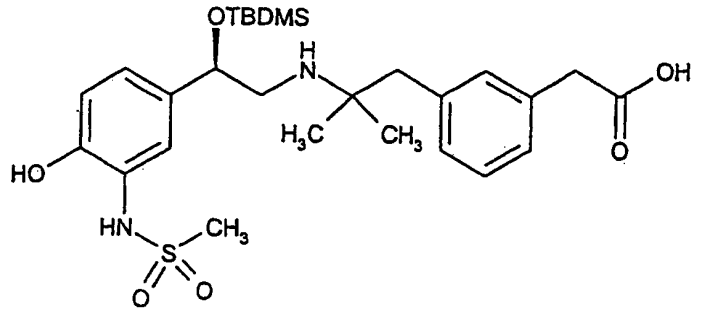


Een oplossing van de benzyl beschermde alcohol van bereiding 8 (36,8 g, 56 mmol) in ethanol (550 ml) werd behandeld met ammoniumformiaat (16,0 g, 254 mmol) en 20 % palladiumhydroxide op kool (1,5 g). De resulterende suspensie verwarmd tot 85°C gedurende 2 uur. Na 2 uur werd verder 20 % palladiumhydroxide op kool (1,0 g) toegevoegd en verwarmen 1 uur voortgezet. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur, gefiltreerd en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De rest werd verdeeld tussen ethylacetaat (500 ml) en 2 N waterige ammoniak (100 ml). De organische fase werd afgescheiden, gedroogd (magnesiumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak (95:5:0,5 op volumebasis) en gaf het titelproduct als een vaal gele olie (20,6 g).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 7H), 3,62 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30 (s, 1H) dpm.

MS (elektrospray): m/z 565 $[M+H]^+$

Bereiding 10: (3-{2-[(2R)-2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyl-oxy)-2-(4-hydroxy-3-methaansulfonylamino-fenyl)-ethyl-amino]-2-methyl-propyl}-fenyl)-azijnzuur

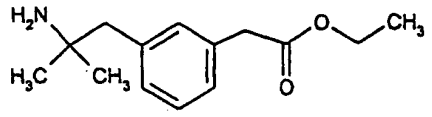


De ester van bereiding 9 (20,6, 36 mmol) werd opgelost in tetrahydrofuran (150 ml) en de oplossing druppelsgewijs behandeld met 1 M waterige lithiumhydroxide (72 ml, 72 mmol). Het reactiemengsel werd 72 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd geneutraliseerd door toevoegen van 1 M chloorwaterstofzuur (72 ml, 72 mmol) en tot laag volume geconcentreerd. De waterige fase werd gedecanteerd en de rest gewassen met water (2 × 50 ml). De rest werd opnieuw opgelost in tetrahydrofuran (50 ml) en tolueen (50 ml) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd om de titelverbinding te geven als een vaal bruin schuim (20,17 g).

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

MS (elektrospray): m/z 236 $[M+H]^+$

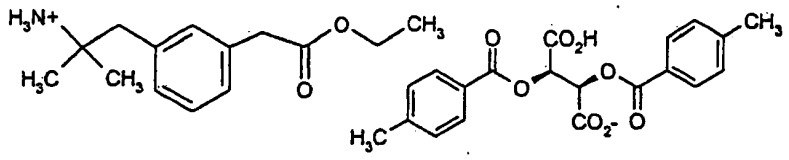
Bereiding 5a: [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-fenyl]-azijnzuur



Een mengsel van het amide uit bereiding 4 (151,4 g, 534 mmol), thioureum (48,7 g, 640 mmol) en azijnzuur (303 ml) in ethanol (1,5 l) werd verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling onder een stikstofatmosfeer gedurende 5 uur. Men liet het reactiemengsel afkoelen tot kamertemperatuur en de suspensie werd onder vacuüm geconcentreerd. De resten werden geazeotropeerd met tolueen (2 x 900 ml), vervolgens behandeld met ethanol (1,5 l) en 1 uur geroerd. Het vaste precipitaat werd verwijderd door filtratie en het filtraat afgekoeld in een ijsbad, behandeld met 98 % zwavelzuur (227 ml) en 1 uur bij omgevingstemperatuur geroerd. De oplossing werd onder vacuüm geconcentreerd om het meeste van de ethanol te verwijderen en bijgesteld tot pH 9 met behulp van waterige natriumbicarbonaat. Het vaste precipitaat werd verwijderd door filtratie en gewassen met water (300 ml) vervolgens ethylacetaat (1,0 l). De lagen van het gecombineerde tweefasen filtraat en wasvloeistoffen werden gescheiden en de waterige laag opnieuw geëxtraheerd met ethylacetaat (1,0 l + 500 ml). De gecombineerde ethylacetaatextracten werden gedroogd boven magnesiumsulfaat, gefiltreerd en onder vacuüm geconcentreerd en gaven de titelverbinding als een bruine olie (89,5 g).

^{1}HNMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ: 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 1H)

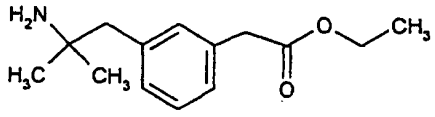
Bereiding 5b: [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-fenyl]-azijnzuurethylester, di-p-toluoyl-L-tartraat



Een oplossing van het amine uit bereiding 5a (124,9 g, 531 mmol) in acetonitril (1,0 l) werd behandeld met een oplossing van di-p-toluoyl-L-wijnsteenzuur (194,8 g, 504 mmol) in acetonitril (750 ml). De resulterende suspensie werd 3 uur geroerd en het vaste precipitaat geïsoleerd door filtratie en gewassen met acetonitril (2 × 250 ml) om de titelverbinding te geven als een gebroken-witte vaste stof (210 g).

^{1}H NMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ: 1,13 (s, 6H), 1,17 (t, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 5,61 (s, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,80 (d, 4H)

Bereiding 5c: [3-(2-Amino-2-methyl-propyl)-fenyl]-azijnzuurethylester

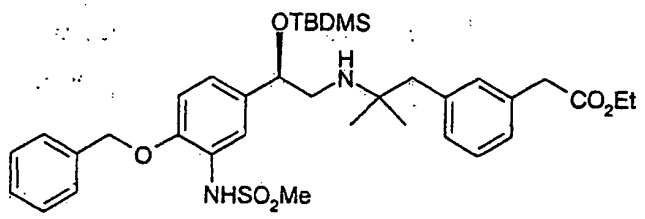


Een oplossing van kaliumcarbonaat (37,90 g, 274,22 mmol) in water (213 ml) werd toegevoegd aan een suspensie van bereiding 5b (42,62 g, 68,56 mmol) in propionitril (213 ml) en geroerd totdat alle vaste stof was opgelost. De fasen werden vervolgens gescheiden en de propionitrilfase werd gewassen met water (107 ml). De oplossing werd

in volume verminderd onder verminderde druk tot ongeveer 30 ml en gaf de titelverbinding als een propionitriloplossing. Een monster werd verwijderd en droog gedampt om een gewichtsassay te verkrijgen en opbrengst werd getoond 81 % te zijn.

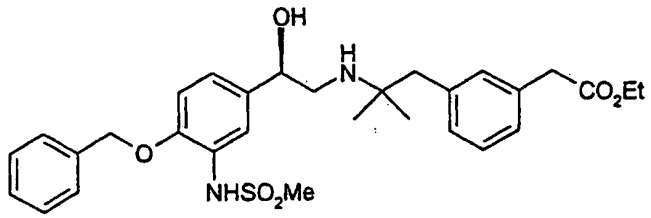
^{1}HNMR (d_6-DMSO, 400 MHz) δ: 0,99 (s, 6H), 1,16 (t, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 7,06 (m, 3H), 7,21 (m, 1H)

Bereiding 8a:
Ethyl-(3-{2-[((2R)-2-{(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-ethyl)fenyl]-2-{4-benzyloxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methyl-propyl}fenyl)acetaat



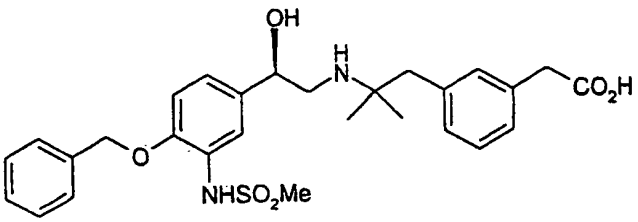
B-[2-(benzyloxy)-5-((1R(-2-broom-1-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)fenyl]methaansulfonamide (14,34 g, 27,88 mmol) werd toegevoegd aan de oplossing van bereiding 5c (13,2 g, 55,75 mmol) in propionitril (15 ml). Het mengsel werd vervolgens 3 dagen verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. De oplossing werd verdund met propionitril (55 ml) en afgekoeld tot 20-25°C. De oplossing werd gewassen met 1 M HCl (aq) (70 ml), vervolgens water (35 ml) en de oplossing direct naar de volgende stap gevoerd aannemende 100 % opbrengst.

Bereiding 9a:
Ethyl-(R)-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-methaansulfonamidofenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)acetaat



Triethylaminetrihydrofluoride (9,1 ml, 8,99 g, 55,76 mmol) werd toegevoegd aan de oplossing van bereiding 8a (18,64 g, 27,88 mmol) in propionitril (72 ml). De oplossing werd 3 uur bij 20-25°C geroerd. De oplossing werd vervolgens geblust met 5 M NH_3 (aq) (72 ml), 10 minuten geroerd en de fasen gescheiden. De propionitriloplossing werd vervolgens gewassen met water (72 ml) en de oplossing direct naar de volgende stap gevoerd aannemende 100 % opbrengst.

Bereiding 10a:
(R)-2-(3-{2-[2-hydroxy-2-(4-benzyloxy-3-methaansulfonamidofenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)azijnzuur

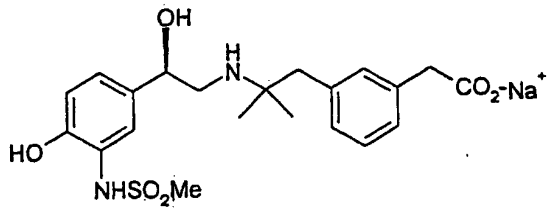


Een oplossing van natriumhydroxide (6,69 g, 167,28 mmol) in water (72 ml) werd toegevoegd aan de oplossing van bereiding 9a (15,47 g, 27,88 mmol) in propionitril (72 ml). Het tweefasen mengsel werd vervolgens 3 uur heftig geroerd. De fasen liet men scheiden en de waterige fase

werd gewassen met vers propionitril (72 ml), vervolgens verdund met 1,4 dioxaan (72 ml). De pH van de oplossing werd vervolgens bijgesteld tot pH 6-7 door de toevoeging van 37 gew.% HCl (aq) en de resterende suspensie werd 1 uur geroerd. De suspensie werd vervolgens gefiltreerd en gewassen op het filterpapier met water, vervolgens gedroogd en gaf de titelverbinding als een gebroken-witte vaste stof (13,55 g, 92 % over drie stappen).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,96 (s, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,49 (s, 1H) dpm.

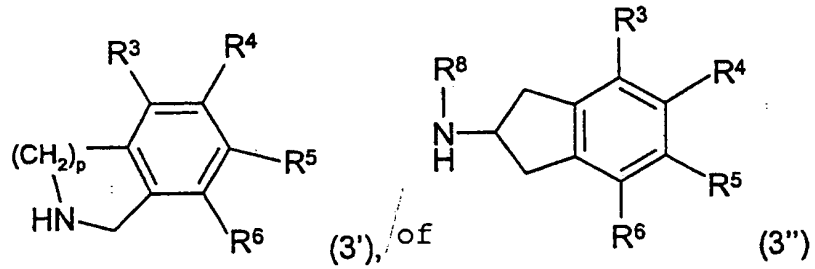
Bereiding 10b:
(R)-2-(3-{2-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methaansulfonamidofenyl)ethylamino]-2-methylpropyl}fenyl)azijnzuurnatriumzout



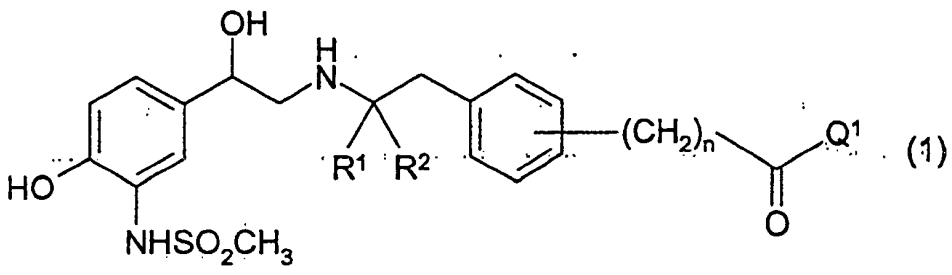
Een oplossing van natriumhydroxide (1,40 g, 35,05 mmol) in water (100 ml) werd toegevoegd aan een suspensie van bereiding 10a (18,46 g, 35,05 mmol) in methanol (600 ml). Het mengsel werd gehydrogeneerd over 20 gew.% palladiumhydroxide op kool bij 150 psi en 60°C gedurende 5 uur. Het mengsel werd gefiltreerd om katalysatorresten te verwijderen en vervolgens in volume verminderd bij verminderde druk tot 100 ml. Het mengsel werd gedestilleerd en opnieuw geplaatst bij verminderde druk aan acetonitril bij constant volume. De resulterende suspensie werd gefiltreerd en gewassen op het papier met acetonitril, vervol-

gens gedroogd om de titelverbinding te verschaffen als een gebroken-witte vaste stof (15,34 g, 95 %).
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,07 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,60-4,63 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,34 (s, 1H) dpm.

Genoemde verbindingen met formule 10b kunnen vervolgens in reactie worden gebracht met een geschikt amine met formule NHR^8-Q^2-A (3)

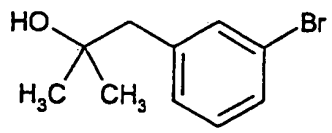


in aanwezigheid van een conventioneel koppelingsmiddel zoals 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of dicyclohexylcarbodiimide in een geschikt oplosmiddel zoals pyridine, dimethylformamide of dimethylaceetamide,
om een verbinding met formule (1):



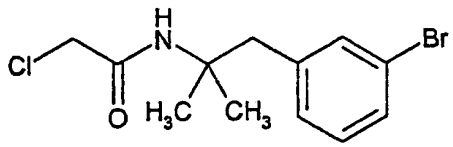
te verkrijgen, waarbij R^1 en R^2 methyl zijn en n 1 is.

Bereiding 11: 1-(3-Broomfenyl)-2-methylpropan-2-ol



Methylmagnesiumbromide (3 M oplossing in diethylether, 51,6 ml, 155 mmol) werd langzaam toegevoegd aan een oplossing van 1-(3-broomfenyl)propan-2-on (15,0 g, 70 mmol) in droge diethylether (200 ml) bij 0°C. Het resulterende mengsel werd 3 uur gelaten, vervolgens afgekoeld tot 0°C en langzaam geblust met verzadigde waterige ammoniumchlorideoplossing. De organische fase werd gewassen met pekel, gedroogd (natriumsulfaat). De gele olie werd vervolgens gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:pentaan:methanol (90:5:5 op volumebasis) om een vaal gele olie te leveren (13,26 g).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,22 (s, 6H), 1,42 (bs, 1H), 2,74 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,40 (m, 2H) dpm.

Bereiding 12: N-[2-(3-Broomfenyl)-1,1-dimethylethyl]-2-chlooraceetamide



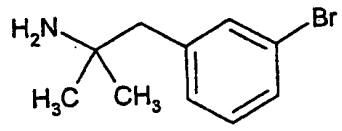
Chlooracetonitril (6,63 ml, 105 mmol) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van de alcohol van bereiding 11 (12,0 g, 52,0 mmol) in azijnzuur (25 ml) bij kamertemperatuur. De resulterende oplossing werd afgekoeld tot 0°C en geconcentreerd zwavelzuur (25 ml) werd toegevoegd waarbij

de temperatuur < 10°C werd gehouden. De resulterende oplossing liet men 1 uur roeren en werd vervolgens op ijs gegoten en basisch gemaakt door de toevoeging van vast kaliumcarbonaat. Het product werd geëxtraheerd met ethylacetaat (2 x 500 ml), de organische lagen gecombineerd en gewassen met water (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd om de titelverbinding te leveren als een oranje vaste stof (16,08 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,37 (s, 6H), 3,02 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,17 (bs, 1H), 7,03-7,08 (d, 1H), 7,11-7,13 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,32-7,39 (d, 1H) dpm.

LRMS (elektrospray) m/z 306 $[M+H]^+$

Bereiding 13: [2-(3-Broomfenyl)-1,1-dimethylethyl]amine

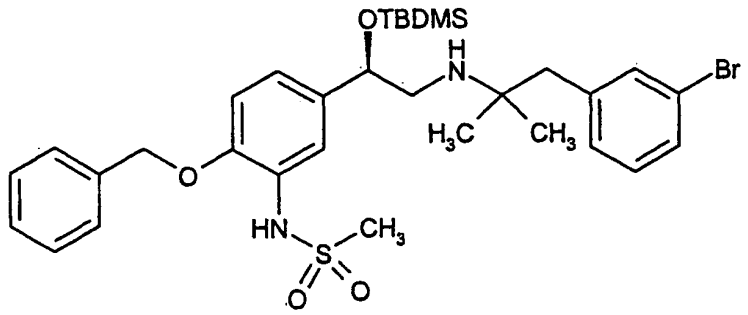


Een oplossing van het amide uit bereiding 12 (32,0 g, 105 mmol), thioureum (9,60 g, 126 mmol) en azijnzuur (50 ml) in ethanol (250 ml) werd gedurende de nacht verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en gefiltreerd, het filtraat werd onder vacuüm geconcentreerd en basisch gemaakt met behulp van waterige natriumhydroxideoplossing (1 M, 450 ml). Het product werd geëxtraheerd met dichloormethaan (2 x 500 ml) en de gecombineerde organische lagen gewassen met pekel (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplossing onder vacuüm verwijderd op de titelverbinding te leveren als een zwarte olie (23 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ: 1,12 (s, 6H), 1,84 (bs, 2H), 2,62 (s, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H) dpm.

LRMS (elektrospray) m/z 228 $[M+H]^+$

Bereiding 14: N-[2-Benzyloxy)-5-((1R)-2-{[2-(3-broom-fenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}-1-hydroxyethyl)fenyl]-methaansulfonamide

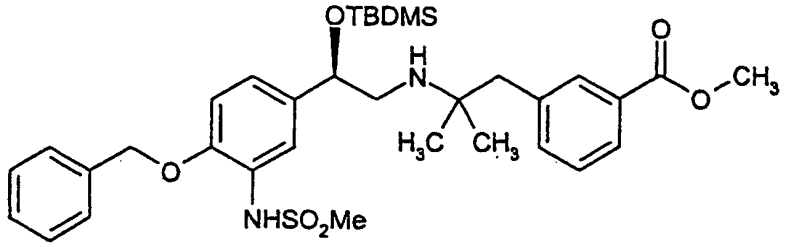


Het amine van bereiding 13 (5,04 g, 22,3 mmol) werd opgelost in dichloormethaan (20 ml) en behandeld met N-[2-benzyloxy)-5-((1S)-2-broom-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}ethyl)-fenyl]methaansulfonamide (WO 02/06258, p. 36, voorbeeld 14a) (11,90 g, 45,0 mmol). De resulterende oplossing verwarmd tot 90°C tot het oplosmiddel verdampte en vervolgens een verdere 16 uur bij 90°C geroerd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en de rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met pentaan:ethylacetaat (90:10) om het titelproduct te geven als een bruine olie (8,36 g).

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz): δ: -0,14 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,67-2,90 (m, 4H), 4,73-4,77 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 7,12-7,23 (m, 4H), 7,36-7,48 (m, 6H), 7,53-7,55 (m, 2H) dpm.

MS (elektrospray): m/z 661/663 $[M+H]^+$, 683/685 $[M+H]^+$

Bereiding 15: Methyl-3-{2-[((2R)-2-{4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-2-{[tert-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzoaat

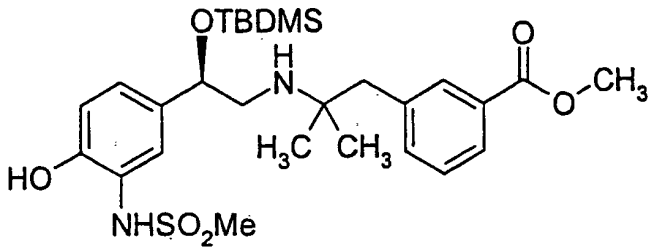


Een oplossing van het bromide van bereiding 14 (8,36 g, 12,6 mmol), (1,1'-bis(difenylfosfino)ferroceen)dichloorpalladium(II) (1,03 g, 1,26 mmol) en triethylamine (3,5 ml, 25,1 mmol) in methanol werd bij 100°C onder 100 psi koolmonoxide 16 uur verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur, gefiltreerd en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak (90:10:1) gaf de titelverbinding als een oranje olie, 7,79 g (sporen verontreiniging met katalysatorresten).

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ: -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,67-2,92 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,73-4,77 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,36-7,48 (m, 6H), 7,54 (d, 2H), 7,91-7,93 (m, 2H) dpm.

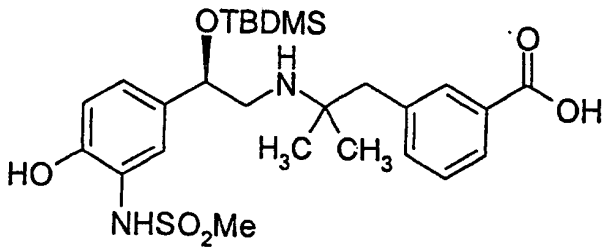
MS (elektrospray) m/z 641 $[M+H]^+$, 663 $[M+Na]^+$

Bereiding 16: Methyl-3-{2-[((2R)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzoaat



Bereid uit de ester van bereiding 15 met behulp van de werkwijze van bereiding 7 om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ: -0,21 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,62-2,88 (m, 7H), 3,92 (s, 3H), 4,64-4,69 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 2H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 437 $[M+H]^+$, 559 $[M+Na]^+$

Bereiding 17: 3-{2-[((2R)-2-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzoëzuur



Bereid uit de ester van bereiding 16 met behulp van de werkwijze van bereiding 8 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD): δ: -0,14 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,23 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 6H), 3,00-3,14 (m, 2H), 4,83-4,87 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,86 (d, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 537 $[M+H]^+$, 559 $[M+Na]^+$

Bereiding 18-53

Een oplossing van het geschikte carbonzuur (bereiding 10 of 17) (0,15 mmol), 1-hydroxybenzotriazoolhydraat (22 mg, 0,16 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (34 mg, 0,18 mmol) en N-ethyldiisopropylamine (130 µl, 0,73 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 ml) werd behandeld met het geschikte amine (0,23 mmol) en het reactiemengsel 18 uur bij kamertemperatuur geschud. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd en de rest verdeeld tussen dichloormethaan (3 ml) en water (1 ml). De fasen werden gescheiden en de organische laag gewassen met pekel (1 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en onder vacuüm geconcentreerd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak (98:2:0 veranderend naar 94:6:0,5 op volumebasis) om het gewenste product te geven.

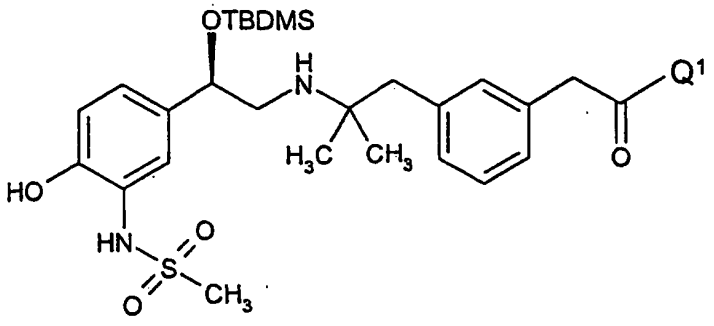
Alternatief kan de volgende werkwijze worden toegepast voor de synthese van bereidingen 18 tot 53:

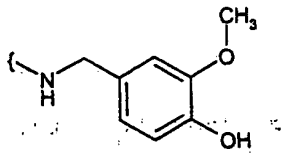
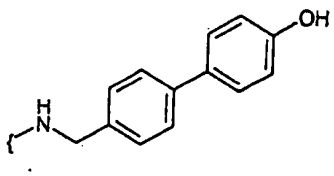
Een oplossing van geschikt carbonzuur uit bereiding 10 of 17 (5,08 mmol) in N,N-dimethylformamide (60 ml) wordt behandeld met 1-hydroxybenzotriazoolhydraat (0,755 g, 5,59 mmol), het geschikte amine (5,08 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (1,07 g, 5,59 mmol) en triethylamine (1,49 ml, 10,67 mmol). De resulterende suspensie laat men 18 uur bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel wordt onder vacuüm verwijderd en de rest verdeeld tussen dichloormethaan (100 ml) en verzadigde waterige bicarbonaat (50 ml). De organi-

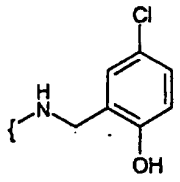
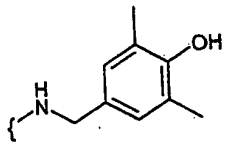
sche fase wordt afgescheiden en de waterige fase geëxtraheerd met dichloormethaan:methanol (95:5 op volumebasis, 2 x 20 ml). De gecombineerde organische extracten worden gescheiden, gewassen met verzadigde waterige natriumchloride (100 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De rest werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak (95:5:0,5 op volumebasis) om de gewenste verbinding te geven.

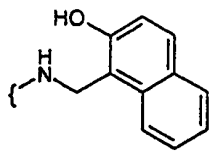
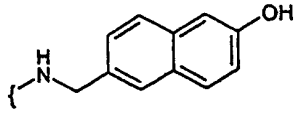
1028087

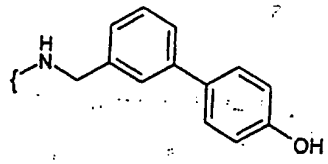
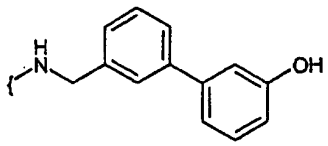
Bereidingen 18 tot 47

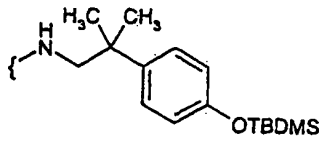
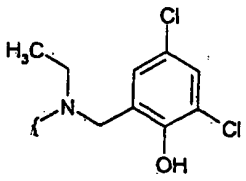


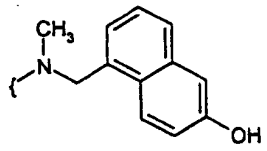
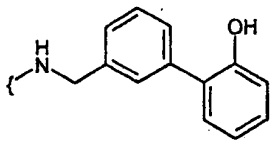
Nr.	Q^1	Gegevens
18		^{1}HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: -0,19 (s, 3H), -0,11 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,57-2,85 (m, 7H), 3,57 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,31 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,34 (m, 1H) MS (elektrospray) m/z 686 $[M+H]^+$
19		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 3H), 2,82-2,87 (4H, m), 3,52 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 3H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,24-7,26 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,45 (d, 2H). MS (elektrospray) m/z 730 $[M-H]^-$, 732 $[M+H]^+$

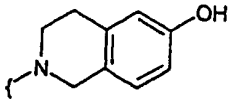
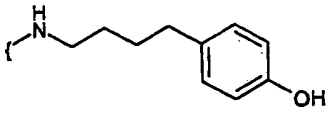
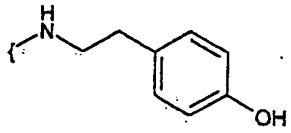
20		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 3H), 2,83-2,87 (4H, m), 3,52 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,00-7,05 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 7,147,22 (m, 2H), 7,35 (s, 1H) MS (APCI) m/z 688 $[M-H]^-$, 690 $[M+H]^+$
21		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,60-2,70 (m, 4H), 2,82-2,87 (4H, m), 3,48 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,35 (s, 1H). MS (APCI) m/z 684 $[M+H]^+$

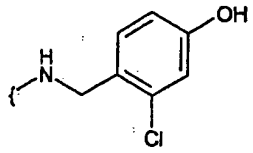
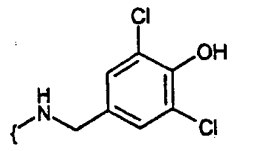
22		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,89 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 4,64 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,09-7,14 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (d, 1H). MS (elektrospray) m/z 706 $[M+H]^+$, 704 $[M-H]^-$
23		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,00 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 3H), 2,82-2,86 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,68 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,03 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 3H). MS (elektrospray) m/z 704 $[M-H]^-$

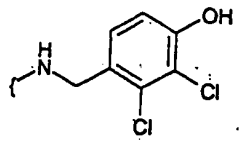
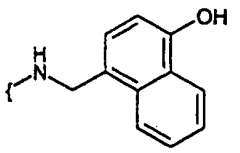
24		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 0,99 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 3H), 2,80-2,83 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,67 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,33-7,40 (m, 6H). MS (elektrospray) m/z 730 $[M-H]^-$, 732 $[M+H]^+$, 754 $[M+Na]^+$
25		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 4H), 7,31 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 730 $[M-H]^-$.

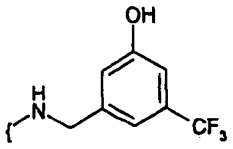
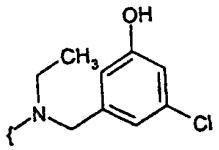
26		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,17 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,17 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,21 (s, 6H), 2,67-2,78 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,91-2,96 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,71-4,75 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,03-7,06 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,37 (d, 1H). MS (APCI) m/z 812 $[M+H]^+$
27		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,03 en 1,08 (2s, 3H), 1,01 en 1,07 (2s, 3H), 1,25-1,29 (2t, 3H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,87 en 2,88 (2s, 3H), 2,92 (q, 2H), 3,75 en 3,82 (2s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,55 en 4,57 (2s, 2H), 4,68-4,71 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H). MS (elektrospray) m/z 750/752 $[M-H]^-$

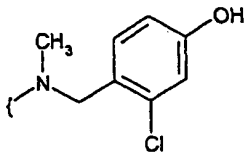
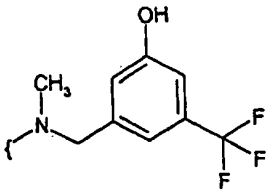
28		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,21 en -0,19 (2s, 3H), -0,05 en -0,03 (2s, 3H), 0,76 en 0,78 (2s, 9H), 0,96 en 0,98 (2s, 3H), 0,93 en 0,97 (2s, 3H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,85 en 3,02 (2s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,97 (d, 1H). MS (elektrospray) m/z 750/752 $[M-H]^-$
29		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,582,68 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,07-7,18 (m, 6H), 7,28 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H). MS (elektrospray) m/z 730 $[M-H]^-$

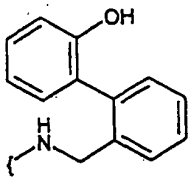
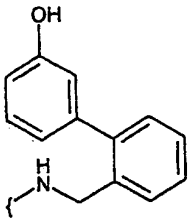
30		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,95-1,05 (m, 6H), 2,50-2,90 (m, 9H), 3,68 en 3,74 (2t, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,57 en 4,59 (2s, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 6,50-6,62 (m, 2H), 6,78-7,23 (m, 7H), 7,37-7,39 (m, 1H). MS (APCI) m/z 680 $[M-H]^-$
31		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,45-1,62 (m, 6H), 2,45-2,54 (m, 2H), 2,62-2,76 (2H, m), 2,86 (s, 3H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 6,62-6,65 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,96-7,22 (m, 6H), 7,36 (s, 1H). MS (elektrospray) m/z 698 $[M+H]^+$, 696 $[M-H]^-$
32		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,94 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,62-2,77 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 4,64-4,70 (m, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 9,95 (d, 2H), 7,00-7,06 (3H, m), 7,09 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,37 (s, 1H). MS (elektrospray) m/z 668 $[M-H]^-$

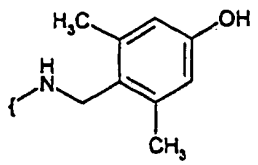
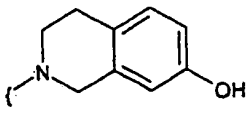
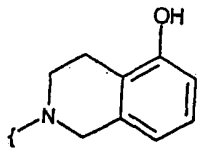
33		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 3H), 2,85-2,90 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,68-4,70 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,37-7,38 (m, 1H). MS (elektrospray) m/z 688 $[M-H]^-$
34		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,89-2,96 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,03-7,07 (m, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,36-7,37 (m, 1H). MS (elektrospray) m/z 724/726 $[M+H]^+$, 722/724 $[M-H]^-$

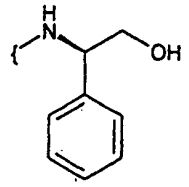
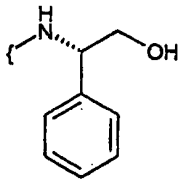
35		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,89-2,96 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 7,04-7,11 (m, 3H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,39 (s, 1H). MS (APCI) m/z 724/726 $[M+H]^+$, 722/724 $[M-H]^-$
36		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,20 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 0,93 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 2,54-2,63 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,63-4,67 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35-7,39 (m, 4H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H). MS (APCI) m/z 706 $[M+H]^+$, 728 $[M+Na]^+$, 704 $[M-H]^-$

37		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,63-2,73 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,35 ((d, 1H) dpm. MS (APCI) m/z 724 $[M+H]^+$, 746 $[M+Na]^+$
38		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 en 0,18 (2s, 3H), -0,02 en -0,01 (2s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,03-1,07 (m, 6H), 1,09 (t, 3H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,37 (q, 2H), 3,61 en 3,69 (2s, 2H), 3,80 en 3,82 (2s, 2H), 4,50 en 4,53 (2s, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,97-7,25 (m, 5H), 7,35 (d, 1H) dpm. MS (APCI) m/z 718/720 $[M+H]^+$

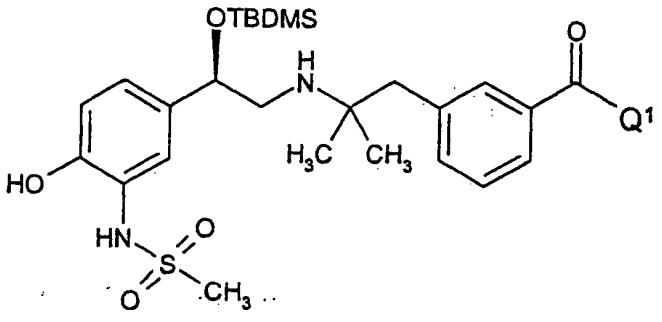
39		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: (rotameren) -0,21 en -0,18 (2s, 3H), -0,02 en -0,01 (2s, 3H), 0,76 (s, 9H), 1,24 (s, 6H), 2,88 (m, 3H), 2,94 en 2,95 (2s, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,69 en 3,76 (2s, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,62-4,70 (m, 1H), 6,60-7,23 (m, 10H). LRMS (elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 704, $[M+Na]^+$ 726.
40		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: (rotameren) -0,18 en -0,19 (2s, 3H), -0,03 en -0,02 (2s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,00-1,05 (m, 6H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,92 en 2,97 (2s, 3H), 3,77 en 3,82 (2s, 2H), 4,58 en 4,65 (2s, 2H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,35 (s, 1H) dpm/ LRMS (elektrospray): m/z 738 $[M-H]^+$

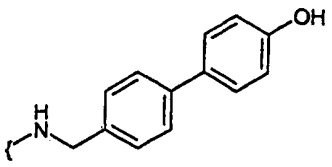
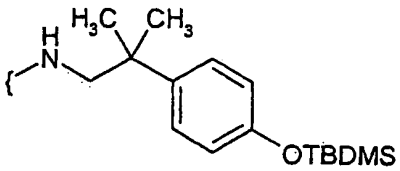
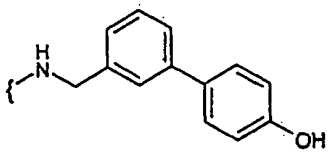
41		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 3H), 2,89-2,94 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,28-4,29 (m, 2H), 4,71-4,74 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,13-7,26 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,39 (d, 1H) dpm. LRMS (elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 733, $[M-H]^-$ 731.
42		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,12 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 1,15 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,95-3,02 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,75-4,79 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,16-7,32 (m, 7H), 7,40 (d, 1H) dpm. LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 733, $[M-H]^-$ 731.

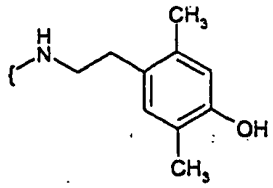
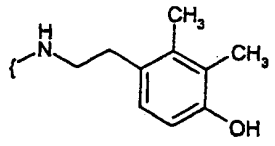
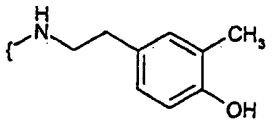
43		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,02 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,01 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,60-2,70 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,48 (s, 2H),4,18 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,35 (d, 1H) dpm. LRMS (APCI): m/z $[M+H]^+$ 684
44		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,81 (s, 3H), 0,00 (d, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,95-1,05 (m, 6H), 2,50-2,90 (m, 9H), 3,60-3,82 (m, 4H), 4,48-4,70 (m, 3H), 6,40-6,60 (m, 2H), 6,80-7,41 (m, 8H) dpm. MS (elektrospray) m/z 682 $[M+H]^+$, 704 $[M+Na]^+$
45		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: -0,90 (m, 3H), 0,05 (m, 3H), 0,8 (m, 9H), 1,21-1,29 (m, 6H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,71-4,00 (m, 4H), 4,61-4,81 (m, 2H), 4,89-4,91 (m, 1H), 6,51-6,62 (m, 2H), 6,92-7,49 (m, 8H), 7,72-7,80 (m, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 60 $[M-H]^-$

46		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,16 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,63 (d, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,60 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (m, 7H) dpm. MS (APCI) m/z 668 $[M-H]^-$
47		^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,18 (s, 3H), -0,10 (s, 3H), 0,78 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 2,63 (d, 1H), 2,80 (m, 6H), 3,60 (d, 1H), 3,78 (m, 3H), 4,75 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,78 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 8H) dpm. MS (APCI) m/z 670 $[M+H]^+$

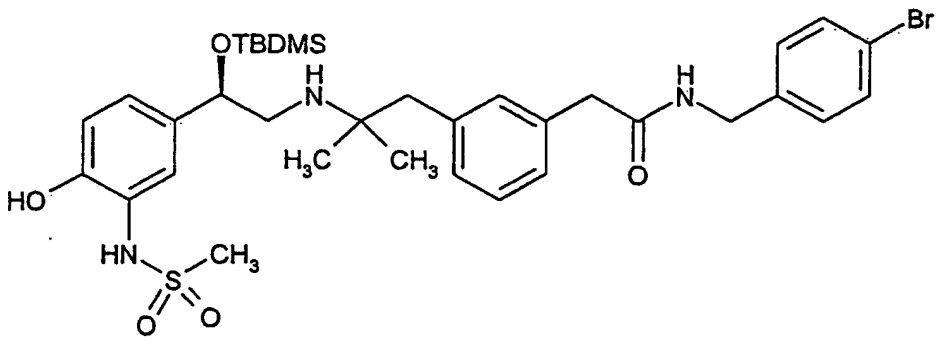
Bereidingen 48-53



48		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,16 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 2,68-2,93 (m, 7H), 4,64 (s, 2H), 4,69-4,74 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,30-7,47 (m, 4h, 7,54 (d, 2H), 7,75-7,78 (m, 3H) dpm. MS (elektrospray) m/z 718 $[M+H]^+$
49		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,15 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,22 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,02 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H),, 1,41 (s, 6H), 2,67-2,92 (m, 7H), 3,59 (s, 2H), 4,70-4,73 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,32-7,40 (m, 5H), 7,55-7,58 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 799 $[M+H]^+$
50		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,19 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 2,67-2,92 (m, 7H), 4,68-4,71 (m, 3H), 6,86-6,88 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 7H), 7,61 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 799 $[M+H]^+$, 740 $[M+H]^+$
51		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,27 (s, 3H), -0,10 (s, 3H), 0,71

		(s, 9H), 0,99 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,56-2,81 (m, 9H), 3,39-3,43 (m, 2H), 4,59-4,63 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 6,95-6,97 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 685 $[M+H]^+$
52		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,18 (s, 3H), -0,01 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,09 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,65-2,92 (m, 9H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,68-4,71 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,64-7,68 (m, 2 H) dpm. MS (elektrospray) m/z 685 $[M+H]^+$
53		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,27 (s, 3H), -0,07 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 1,03 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,60-2,85 (m, 9H), 3,47-3,51 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,57-7,61 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 671 $[M+H]^+$

Bereiding 54: N-(4-Broombenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)acetamide

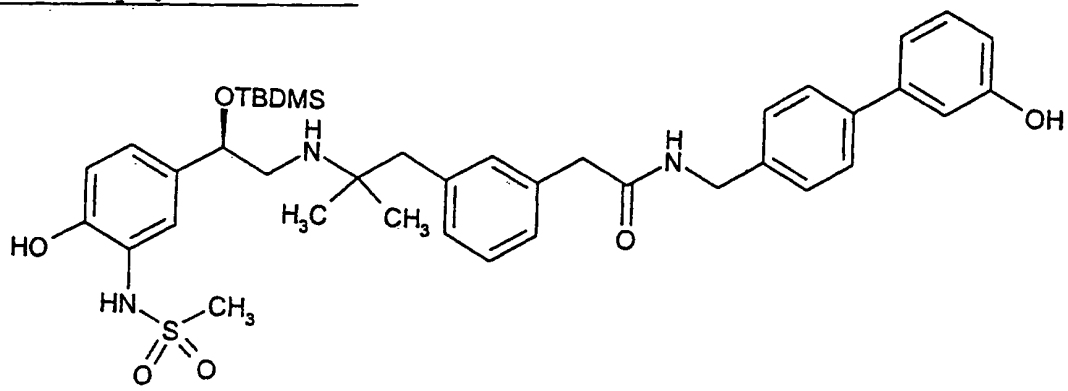


Bereid met behulp van de procedure voor bereiding 18 met behulp van het zuur uit bereiding 10 en (4-broombenzyl)amine om de titelverbinding te geven als een gele gom.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: -0,18 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 1,02 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 2,61-2,72 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,65-4,70 (m, 1H), 6,83-6,86 (d, 1H), 7,00-7,44 (m, 10H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 720 $[M+H]^+$, 742 $[M+H]^+$

Bereiding 55: 2-(3-{2-[((2R)-2-{[tert-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(3'-hydroxybifenyl-4-yl)methyl]aceetamide

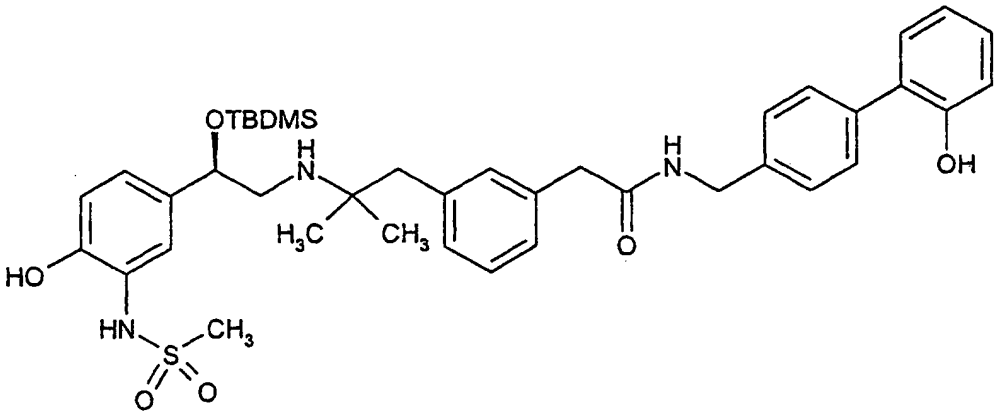


Een oplossing van het bromide uit bereiding 56 (0,50 g, 0,70 mmol), (3-hydroxyfenyl)boronzuur (0,19 g, 1,4 mmol), (1,1'-bis(difenylfofino)ferroceen)dichloorpalladium(II) (36 mg, 0,04 mmol) in N,N-dimethylformamide (8 ml) werd behandeld met 2 M waterige natriumcarbonaat (2 ml) en de resulterende suspensie 16 uur tot 80°C verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De rest werd geazeotropeerd met tolueen (50 ml), opnieuw opgelost in ethylacetaat (50 ml) en geneutraliseerd met 1 N waterig chloorwaterstofzuur (tot pH 7). De organische laag werd afgescheiden en de waterige laag geëxtraheerd met verder ethylacetaat (2 x 50 ml). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met water (100 ml), verzadigde waterige natriumchloride (100 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd om een oranje gom te geven (515 mg) welke zonder verdere zuivering werd gebruikt.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,74-2,97 (m, 7H), 3,55-3,63 (m, 2H), 4,42-4,45 (m, 2H), 4,73-4,76 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 3H), 7,15-7,30 (m, 9H), 7,41 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 732 $[M+H]^+$, 754 $[M+H]^+$

Bereiding 56: 2-(3-{2-[((2R)-2-{[tert-Butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(2'-hydroxybifenyl-4-yl)methyl]aceetamide

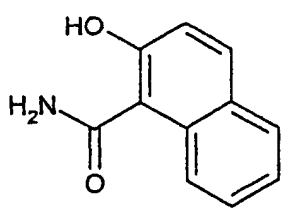


Bereid uit (2-hydroxyfenyl)boronzuur met behulp van de werkwijze van bereiding 55 om de titelverbinding te geven als een bruine olie.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: -0,13 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,72-2,99 (m, 7H), 3,58-3,61 (m, 2H), 4,43-4,45 (m, 2H, 4,74-4,78 (m, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,15-7,39 (m, 8H, 7,41 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,55 (s, 1H) dpm.

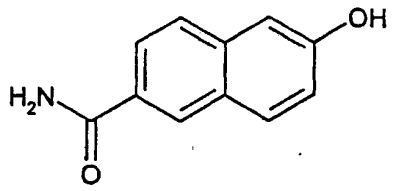
MS (elektrospray) m/z 755 $[M+H]^+$

Bereiding 57: 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 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd voorafgaande aan de toevoeging van 0,880 NH_3 (6 ml). De resulterende suspensie werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en het filtraat verdund met water (80 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (4 × 80 ml). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met water (50 ml × 2), verzadigde waterige natriumchloride (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd om een oranje olie te geven. Zuivering door kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak 95:5:0,5 gaf de titelverbinding als een roze vaste stof (1,83 g).
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,11-6,35 (bs, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 11,70-11,88 (bs, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 186 $[M-H]^-$

Bereiding 58: 6-Hydroxy-2-naftamide



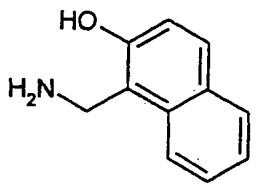
Een oplossing van 6-hydroxy-2-naftoëzuur (1,88 g, 9,99 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (2,11 g, 10,98 mmol), 1-hydroxybenzotriazool (1,48 g, 10,98 mmol) en ammoniumcarbonaat (4,80 g, 49,95 mmol) in N,N-dimethylformamide (70 ml) liet men 3 dagen onder een stikstofatmosfeer bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en de rest verdeeld tussen verzadigde waterige natriumwaterstofcarbo-

naat (50 ml) en ethylacetaat (6 × 50 ml). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met water (25 ml), verzadigde waterige natriumchloride (25 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De vaste stof werd geabsorbeerd op silicagel en gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak (95:5:0,5 veranderend naar 90:10:1) en gaf de titelverbinding als een vaal gele vaste stof (1,1 g).

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,14 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,32 (s, 1H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 186 $[M-H]^-$

Bereiding 59: 1-(Aminomethyl)-2-naftol



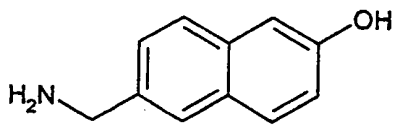
Een oplossing van boraan in tetrahydrofuran (19,23 ml van een 1 M oplossing, 19,23 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van het amide uit bereiding 57 (0,90 g, 4,81 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) onder een stikstofatmosfeer. De reactie werd vervolgens 2 uur verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. De oplossing werd afgekoeld, behandeld met 6 M chloorwaterstofzuur (10 ml) en een verdere 2 uur onder terugvloeikoeling gekookt. De resulterende suspensie werd afgekoeld en de pH bijgesteld tot pH 9 door toevoeging van 0,880 NH_3 en geëxtraheerd met ethylacetaat (50 ml × 3). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met verzadigde waterige natriumchloride (20 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder verminderde druk verwijderd. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak (95:5:0,5 ver-

anderd naar 90:10:1) gaf de titelverbinding als een roze vaste stof (0,19 g).

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,41 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,23 (1H, dd), 7,43 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (d, 1H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 174 $[M+H]^+$, 172 $[M-H]^-$

Bereiding 60: 6-(Aminomethyl)-2-naftol

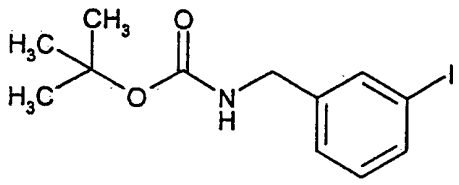


Bereid volgens de werkwijze voor bereiding 59 met behulp van het amide uit bereiding 58.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,91 (s, 2H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,69 (s, 1H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 172 $[M-H]^-$

Bereiding 61: tert-Butyl-(3-joodbenzyl)carbamaat



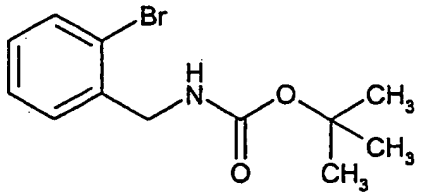
Een suspensie van 3-joodbenzylaminehydrochloride (4,95 g, 18,4 mmol) in dichloormethaan (100 ml) werd behandeld met triethylamine (3,1 ml, 22 mmol) en di-t-butyldicarbonaat (4,40 g, 20 mmol) en de resulterende oplossing liet men 1,5 uur onder een stikstofatmosfeer bij kamertemperatuur roeren. Het reactiemengsel werd gewassen met 2 M chloorwaterstofzuur (30 ml), water (30 ml), gedroogd (na-

triumsulfaat), en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof (6,43 g).

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

MS (elektrospray) m/z 332 $[M-H]^-$, 356 $[M-Na]^+$

Bereiding 62: tert-Butyl-(2-broombenzyl)carbamaat

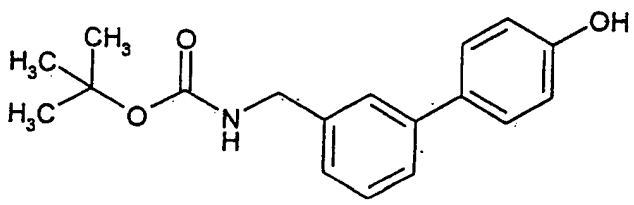


Bereid uit 2-broombenzylamine met behulp van de werkwijze van bereiding 61 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,50 (s, 9H), 4,33 (s, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,59 (d, 1H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 308/310 $[M-Na]^+$

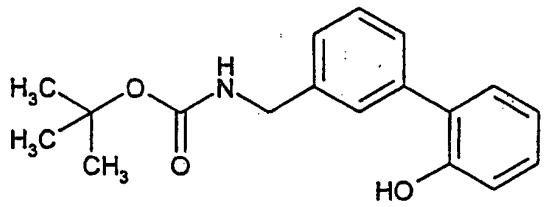
Bereiding 63: tert-Butyl-[(4'-hydroxybifenyl-3-yl)-methyl]carbamaat



Een oplossing van het jodide uit bereiding 61 (0,75 g, 2,25 mmol), 4-hydroxyfenylboronzuur (0,62 g, 4,50 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenylpalladium(II)-chloride (0,11 g, 0,14 mmol) in N,N-dimethylformamide (14 ml) werd behandeld met 2 M waterige natriumcarbonaat (4

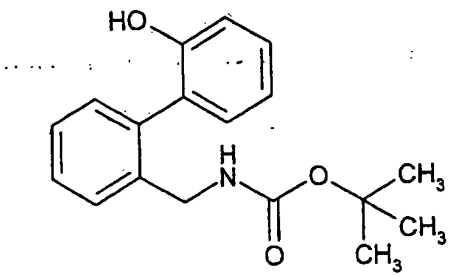
ml) en het resulterende mengsel werd 16 uur onder een stikstofatmosfeer bij 80°C verwarmd. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en de rest gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met ethylacetaat:pentaan (1:3) om de titelverbinding te geven als een vaal roze kristallijne vaste stof (0,73 g).
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,47 (s, 9H), 4,33-4,41 (m, 2H), 4,87-4,94 (bs, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,43-7,45 (m, 4H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 298 $[M-H]^-$, 322 $[M-Na]^+$

Bereiding 64: tert-Butyl-[(2'-hydroxybifenyl-3-yl)-methyl]carbamaat



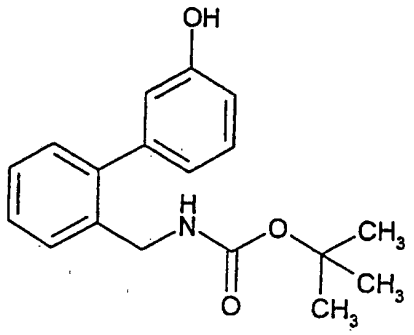
Bereid uit het jodide van bereiding 61 en 2-hydroxyboronzuur met behulp van de werkwijze van bereiding 63 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,46 (s, 9H), 4,38 (d, 2H), 4,90 (bs, 1H, 5,24 (bs, 1H), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,22-7,47 (m, 6H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 322 $[M+Na]^+$

Bereiding 65: tert-Butyl-[(2'-hydroxybifenyl-2-yl)-methyl]carbamaat



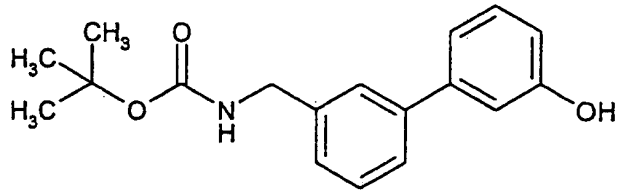
Bereid uit het bromide van bereiding 62 en 2-hydroxyboronzuur met behulp van de werkwijze van bereiding 63 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,46 (s, 9H), 4,15 (d, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,17-7,41 (m, 5H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 298 $[M-H]^-$

Bereiding 66: tert-Butyl-[(3'-hydroxybifenyl-2-yl)-methyl]carbamaat



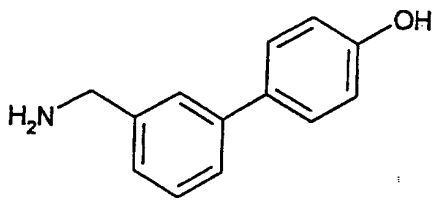
Bereid uit het bromide van bereiding 62 en 3-hydroxyboronzuur met behulp van de werkwijze van bereiding 63 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,48 (s, 9H), 4,21 (s, 2H), 6,76-6,83 (m, 3H), 7,21-7,43 (m, 5H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 298 $[M-H]^-$

Bereiding 67: tert-Butyl-[(3'-hydroxybifenyl-3-yl)-methyl]carbamaat



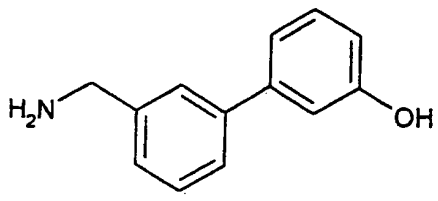
Bereid uit het jodide van bereiding 61 en 3-hydroxyfenylboronzuur met behulp van de werkwijze van bereiding 63 om de titelverbinding te geven als een bruine gom.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 4,37 (d, 2H), 4,86-4,91 (bs, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,45 (d, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 298 $[M-H]^-$, 597 $[2M-H]^-$

Bereiding 68: 3'-(Aminomethyl)bifenyl-4-ol



het fenol uit bereiding 63 (0,73 g, 2,43 mmol) werd behandeld met 4 M HCl in dioxan (6 ml, 24,3 mmol) en de resulterende oplossing liet men 3 uur bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en gaf de titelverbinding als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,17 (s, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H, 7,61 (d, 1H), 7,65 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 198 $[M-H]^-$, 200 $[M+H]^+$

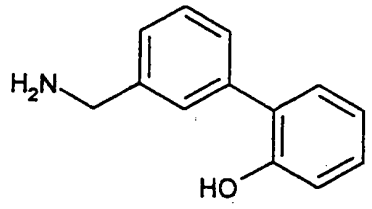
Bereiding 69: 3'-(Aminomethyl)bifenyl-3-ol



Bereid uit het fenol van bereiding 67 met behulp van de werkwijze van bereiding 68 om de titelverbinding te geven als een bruine gom.

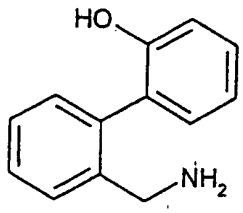
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,17 (s, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,41 (d, 1H),7,50 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 198 $[M-H]^-$, 200 $[M+H]^+$

Bereiding 70: 3'-(Aminomethyl)bifenyl-2-ol



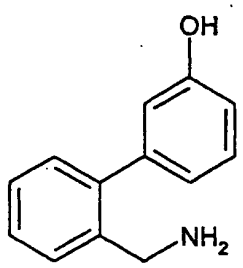
Bereid uit het fenol van bereiding 63 met behulp van de werkwijze van bereiding 68 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,19 (s, 2H), 6,93-6,97 (m, 2H, 7,19-7,23 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

Bereiding 71: 2'-(Aminomethyl)bifenyl-2-ol



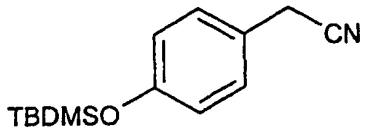
Bereid uit bereiding 65 met behulp van de werkwijze van bereiding 68 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,03 (s, 2H), 6,99-7,40 (m, 2h, 7,19 (dd, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 3H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

Bereiding 72: 2'-(Aminomethyl)bifenyl-3-ol



Bereid uit bereiding 66 met behulp van de werkwijze van bereiding 68 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,15 (s, 2H), 6,79-6,84 (m, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H), 7,56-7,60 (m, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

Bereiding 73: 4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}fenyl)-acetonitril



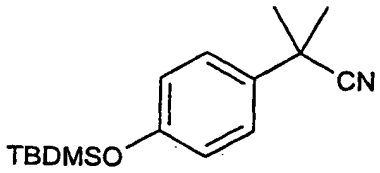
Een oplossing van (4-hydroxyfenyl)acetonitril (6,01 g, 45,1 mmol) in N,N-dimethylformamide (60 ml) werd behandeld met imidazool (3,81 g, 58,6 mmol), tert-butyldimethylsilylchloride (7,49 g, 49,6 mmol) en N,N,-dimethylaminopyridine (20 mg) en de resulterende oplossing liet men 16 uur onder een stikstofatmosfeer bij kamertemperatuur roeren. Het reactiemengsel werd verdund met water (200 ml) en geëxtraheerd met ethylacetaat (200 ml × 2). De gecombineerde organische extracten werden gewassen met verzadigde waterige natriumchloride (200 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwij-

derd. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met ethylacetaat:pentaan (0:100 veranderend naar 10:90) gaf de titelverbinding als een vaal gele olie (9,44 g).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 3,66 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,17 (d, 2H) dpm.

MS (APCI) m/z 265 $[M-NH_4]^+$

Bereiding 74: 2-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-fenyl)-2-methylpropaannitril

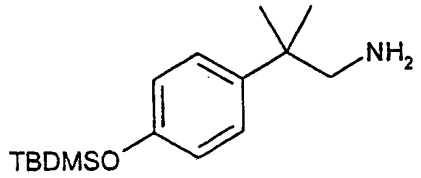


Een oplossing van het nitril uit bereiding 73 (5,62 g, 22,7 mmol), methyljodide (3,11 ml, 50 mmol) en 18-kroon-6 (1,5 g, 5,6 mmol) in droge tetrahydrofuran (300 ml) werd onder een stikstofatmosfeer afgekoeld tot -78°C. Kalium-tert-butoxide (50 ml van een 1 M oplossing in tetrahydrofuran, 50 mmol) werd druppelsgewijs gedurende 20 minuten toegevoegd en met liet het reactiemengsel vervolgens geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur. Na 2 uur werd de reactie opnieuw afgekoeld tot -78°C en geblust door toevoeging van verzadigde waterige ammoniumchloride (200 ml) en men liet deze opwarmen tot kamertemperatuur. De resulterende oplossing werd geëxtraheerd met ethylacetaat (300 ml × 2), de gecombineerde organische lagen werden gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met ethylacetaat:pentaan (0:100 veranderend naar 10:90) gaf de titelverbinding als een kleurloze olie (4,75 g).

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

MS (APCI) m/z 293 $[M+NH_4]^+$

Bereiding 75: [2-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-fenyl)-2-methylpropyl]amine

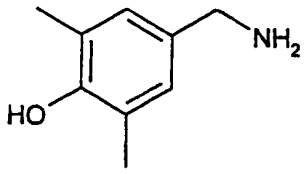


Een oplossing van het nitril uit bereiding 74 (0,75 g, 2,7 mmol) in diethylether (5 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een koud (0°C) oplossing van lithiumaluminiumhydride in diethylether (2,98 ml) van een 1 M oplossing. De resulterende oplossing werd 3 uur bij 0°C geroerd en vervolgens geblust door toevoeging van water (0,1 ml), 2 N waterige natriumchloride (0,1 ml), en verder water (0,3 ml). De resulterende suspensie werd gefiltreerd en het filtraat onder vacuüm geconcentreerd. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak (97:3:0,5 veranderend naar 93:7:0,5) gaf de titelverbinding als een kleurloze olie (0,52 g).

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

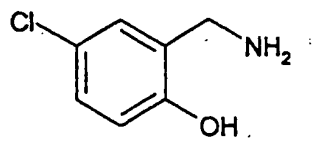
MS (APCI) m/z 280 $[M+H]^+$

Bereiding 76: 4-(Aminomethyl)-2,6-dimethylfenolhydrochloride



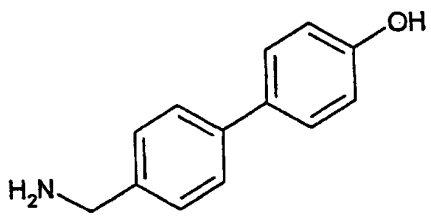
Een oplossing van boraan in tetrahydrofuran (27,1 ml van een 1 M oplossing, 27,1 mmol) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzonitril (1,0 g, 6,79 mmol) in tetrahydrofuran (70 ml) en de resulterende oplossing werd 16 uur onder een stikstofatmosfeer verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. De reactie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en behandeld met 6 N chloorwaterstofzuur (20 ml) en een verdere 30 minuten onder terugvloeikoeling gekookt. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot kamertemperatuur en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. Zuivering met behulp van sterke kationenwisselaarhars, bijproducten eluerend met methanol gevolgd door 2 M ammoniak in methanol om het product te elueren gaven de titelverbinding als een oranje olie. De olie werd behandeld met 1 M waterstofchloride in methanol (20 ml) en het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en gaf de titelverbinding als een vaal gele vaste stof (1,12 g). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,22 (s, 6H), 3,75 (s, 2H), 6,90 (s, 2H).

Bereiding 77: 2-(Aminomethyl)-4-chloorfenolhydrochloride



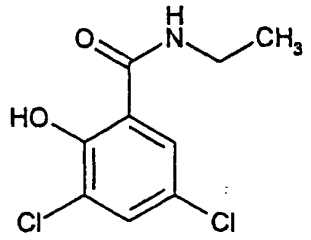
Bereid uit 5-chloor-2-hydroxybenzonitril met behulp van de procedure beschreven in bereiding 76.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,08 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,35 (s, 1H).
MS (APCI) m/z 156 $[M-H]^-$, 158 $[M+H]^+$

Bereiding 77: 4'-(Aminomethyl)bifenyl-4-olhydrochloride



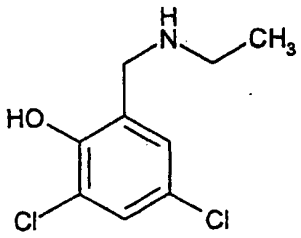
Bereid uit 4'-hydroxybifenyl-4-carbonitril met behulp van de procedure beschreven in bereiding 76.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 4,10 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,44-7,46 (m, 4H), 7,60 (d, 2H) dpm.

Bereiding 79: 3,5-Dichloor-N-ethyl-2-hydroxybenzamide



Bereid uit 3,5-dichloor-2-hydroxybenzoëzuur en ethylamine met behulp van de werkwijze van bereiding 57 om de titelverbinding te geven als een vaal gele vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,28 (t, 3H), 3,47-3,54 (m, 2H), 6,29-6,36 (bs, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,48 (d, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 232 $[M-H]^-$

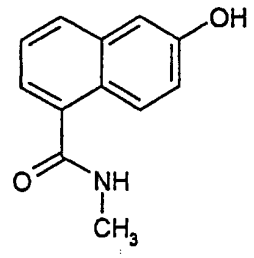
Bereiding 80: 2,4-Dichloor-6-[(ethylamino)methyl]fenol



Een oplossing van het amide uit bereiding 79 (0,77 g, 3,29 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml) werd afgekoeld tot 0°C en behandeld met boraan.tetrahydrofuran complex (9,9 ml van een 1 M oplossing in tetrahydrofuran, 9,9 mmol). De resulterende oplossing liet men gedurende 20 minuten opwarmen tot kamertemperatuur en werd vervolgens 16 uur verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. Het reactiemengsel werd afgekoeld tot 0°C en geblust door toevoeging van methanol (tot bruisen ophield). De resulterende oplossing liet men opwarmen tot kamertemperatuur gedurende 2 uur en

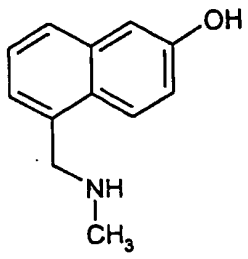
vervolgens werd het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De rest werd opgelost in dichloormethaan (40 ml) en gewassen met water (10 ml x 2), verzadigde waterige natriumchloride (10 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en onder vacuum droog gedampt en gaf een kleurloze olie. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol (98:2 veranderend naar 95:5) gaf de titelverbinding als een kleurloze vaste stof (0,54 g).
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (t, 3H), 2,72 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,23 (d, 1H) dpm.

Bereiding 81: 6-Hydroxy-N-methyl-1-naftamide



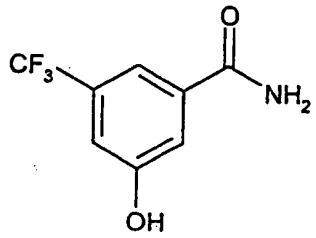
Bereid uit 6-hydroxy-1-naftoëzuur en methylamine met behulp van de werkwijze van bereiding 57 om de titelverbinding te geven als een vaal oranje vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,97 (s, 3H), 7,10-7,14 (m, 2H, 7,34-7,40 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H) dpm.

Bereiding 82: 5-[(Methylamino)methyl]-2-naftol



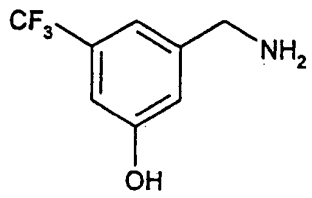
Bereid uit het amide van bereiding 81 met behulp van de werkwijze van bereiding 80 om de titelverbinding te geven als een vaal roze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,48 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 7,11-7,14 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,94 (d, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 186 $[M-H]^-$, 188 $[M+H]^+$

Bereiding 83: 3-Hydroxy-5-(trifluormethyl)benzamide



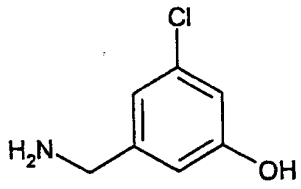
Bereid uit 3-hydroxy-5-(trifluormethyl)benzoëzuur met behulp van de werkwijze van bereiding 58 om de titelverbinding te geven als een vaal gele vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,18 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,60-7,61 (m, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 204 $[M-H]^-$

Bereiding 84: 3-(Aminomethyl)-5-(trifluormethyl)fenol



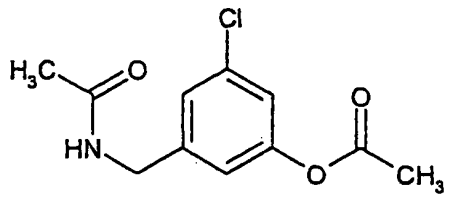
Bereid uit het amide van bereiding 83 met behulp van de werkwijze van bereiding 80 om de titelverbinding te geven als een vaal gele olie.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,81 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 192 $[M+H]^+$

Bereiding 85: 3-(Aminomethyl)-5-chloorfenol



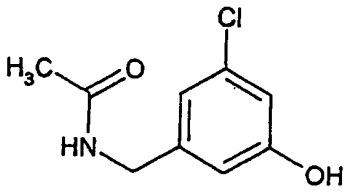
Bereid uit 3-chloor-5-hydroxybenzonitril met behulp van de werkwijze van bereiding 76 om de titelverbinding te geven als een vaal gele vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 3,69 (s, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,79 (t, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 158 $[M+H]^+$

Bereiding 86: 3-[(Acetylamino)methyl]-5-chloorfenyl-acetaat



Een oplossing van het amine van bereiding 85 (700 mg, 4,46 mmol) in tetrahydrofuran (20 ml) werd behandeld met triethylamine (1,3 ml, 8,9 mmol) en acetylchloride (0,64 ml, 8,9 mmol). Het resulterende mengsel liet men 1 uur bij kamertemperatuur roeren. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en het filtraat onder vacuüm droog gedampt en gaf de titelverbinding als een kleurloze vaste stof (1,07 g).
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,15 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,71-3,75 (m, 1H), 4,38-4,41 (m, 2h, 6,92 (s, 1h, 7,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 264 $[M+Na]^+$

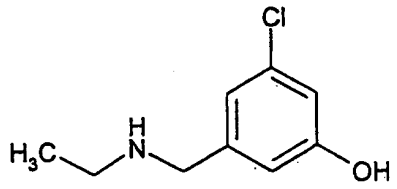
Bereiding 87: N-(3-Chloor-5-hydroxybenzyl)aceetamide



Een oplossing van diacetaat van bereiding 86 (1,07 g, 4,44 mmol) in methanol (10 ml) werd behandeld met natriummethoxide (30 mg, 0,55 mmol) en het resulterende mengsel liet men 6 uur bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en de rest gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met ethylacetaat:pentaan (1:1 veranderend naar 1:0) gaf de titelverbinding als een gele vaste stof (0,78 g).

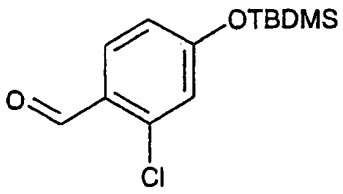
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (s, 3H), 4,33 (d, 2H), 6,08-6,14 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,79 (t, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 200 $[M+H]^+$

Bereiding 88: 3-Chloor-5-[(ethylamino)methyl]fenol



Bereid uit het amide van bereiding 87 (0,75 g, 3,76 mmol) met behulp van de werkwijze van bereiding 59 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof (0,48 g).
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,14 (t, 3H), 2,71 (q, 2H), 3,25-3,27 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 6,66-6,68 (m, 2H), 6,79 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z $[M-H]^-$

Bereiding 89: 4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-chloorbenzaldehyde

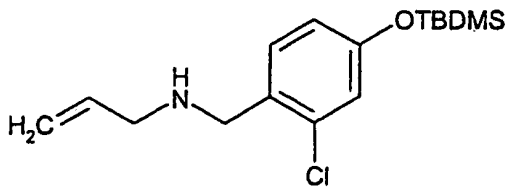


Een oplossing van 2-chloor-4-hydroxybenzaldehyde (5,0 g, 32 mmol), tert-butyl(dimethyl)silylchloride (5,3 g, 35 mmol), imidazool (2,9 g, 45 mmol) en N,N-dimethylaminopyridine (10 mg) in N,N-dimethylformamide (40 ml) werd 16 uur onder een stikstofatmosfeer bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en de rest verdeeld tussen ethylacetaat (100 ml) en water (100

ml). De organische fase werd afgescheiden, gewassen met verzadigde waterige natriumchloride (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en onder vacuüm droog gedampt. Verdere zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met pentaan:ethylacetaat (3:1 veranderend naar 2:1) gaf de titelverbinding als een kleurloze olie (6,50 g).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,25 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 6,80 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,32 (s, 1H) dpm.

Bereiding 90: N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-chloorbenzyl)prop-2-een-1-amine

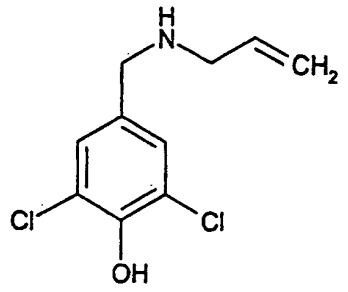


Een oplossing van het aldehyde uit bereiding 89 (6,50 g, 24,0 mmol) en allylamine (1,51 g, 26,4 mmol) in dichloormethaan (60 ml) werd behandeld met natriumtriacetoxyboorhydride (7,6 g, 35,6 mmol) en men liet de resulterende suspensie 16 uur bij kamertemperatuur roeren. Verzadigde waterige natriumbicarbonaat (50 ml) werd toegevoegd en de organische fase afgescheiden. De organische fase werd gewassen met verzadigde waterige natriumchloride (50 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder va verwijderd om een gele olie te geven. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met pentaan:ethylacetaat (3:1 veranderend naar 2:1) gaf de titelverbinding als een kleurloze olie (2,80 g).

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

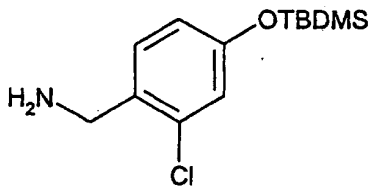
MS (elektrospray) m/z 312 $[M+H]^+$

Bereiding 91: 4-[(Allylamino)methyl]-2,6-dichloorfenol



Bereid uit 3,5-dichloor-4-hydroxybenzaldehyde en allylamine met behulp van de werkwijze van bereiding 90 om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.
^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 3,11 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,77-5,90 (m, 1H), 7,10 (s, 2H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 232/234 $[M+H]^+$

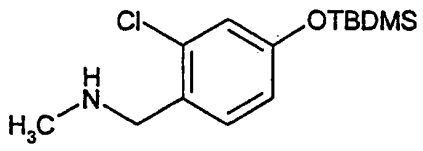
Bereiding 92: (4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-chloorbenzyl)amine



Een oplossing van het amine uit 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 4 uur verwarmd tot koken onder terugvloeikoeling. De afgekoelde oplossing werd onder vacuüm droog gedampt en de rest verdeeld tussen ethylacetaat (50 ml) en 1 N waterige natriumhydroxide (50 ml). De organische fase werd afgescheiden, gewassen met verzadigde waterige natriumchloride (50 ml), gedroogd (natriumsul-

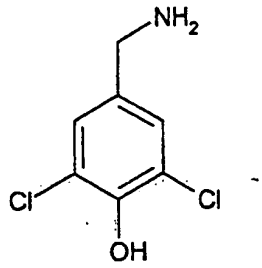
faat) en onder vacuüm droog gedampt. Verdere zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,880 ammoniak (98:2:0 verande-
5 rend naar 95:5:0,5) gaf de titelverbinding als een kleurloze olie (1,70 g).
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,89 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,85-6,86 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H) dpm.

10 Bereiding 93: (4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}benzyl)-methylamine

15 

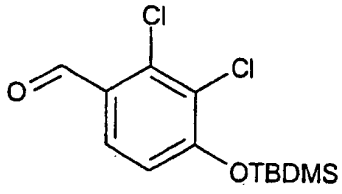
Bereid uit het aldehyde van bereiding 89 en methyla-
20 mine met behulp van de werkwijze van bereiding 90 om de titelverbinding te geven als een gele olie.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,23 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,70-6,73 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,20 (d, 1H) dpm.
25 MS (elektrospray) m/z 286/288 $[M+H]^+$

Bereiding 94: 4-(Aminomethyl)-2,6-dichloorfenolbarbituraat



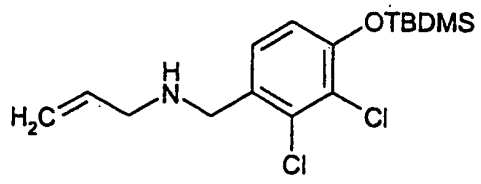
Bereid uit het amine van bereiding 91 met behulp van de werkwijze van bereiding 92 om de titelverbinding te geven als het barbituurzuurzout.
^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 2,60-4,40 (breed multiplet, 2H), 3,03 (s, 6H), 3,93 (s, 2H), 7,49 (s, 2H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 192/194 $[M+H]^+$

Bereiding 95: 4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2,3-dichloorbenzaldehyde



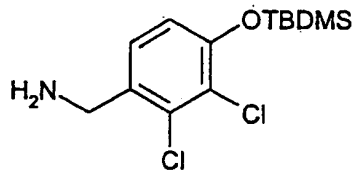
Bereid uit 2,3-dichloor-4-hydroxybenzaldehyde volgens de werkwijze voor bereiding 89 om de titelverbinding te geven als een gele olie.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,29 (s, 6H), 1,04 (s, 9H), 6,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 10,32 (s, 1H) dpm.

Bereiding 96: N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2,3-dichloorbenzyl)prop-2-een-1-amine



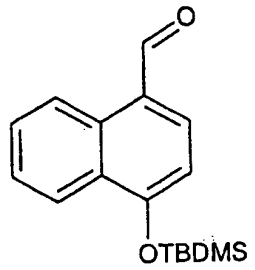
Bereid volgens bereiding 90 met behulp van allylamine en het aldehyde uit bereiding 95 om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,20 (s, 6H), 1,01 (s, 9 H), 3,25 (d, 2H), 3,82 (s, 2H), 5,10 (dd, 1H), 5,18 (dd, 1H), 5,85-5,93 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,13 (d, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 346/348 $[M+H]^+$

Bereiding 97: (4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2,3-dichloorbenzyl)amine



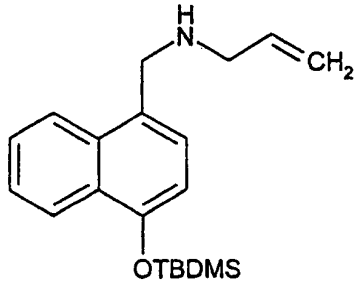
Bereid volgens bereiding 92 met behulp van amine uit bereiding 96 om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 0,23 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 3,92 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,12 (d, 1H) dpm.

Bereiding 98: (4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-naftaldehyde



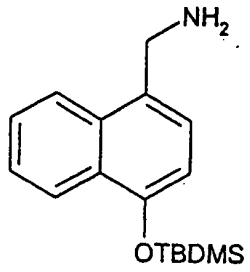
Bereid uit 2,3-dichloor-4-hydroxybenzaldehyde volgens de werkwijze voor bereiding 89 om de titelverbinding te geven als bruine vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,36 (s, 6H), 1,10 (s, 9H), 6,94 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 9,30 (dd, 1H), 10,21 (s, 1H) dpm.

Bereiding 99: N-[(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-naftyl)methyl]prop-2-een-1-amine



Bereid volgens bereiding 90 met behulp van allylamine en het aldehyde uit bereiding 98 om de titelverbinding te geven als een gele olie.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,30 (s, 6H), 1,11 (s, 9H), 1,97 (bs, 1h, 3,39 (d, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,16 (dd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 5,95-6,05 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,25 (d, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 328 $[M+H]^+$, 655 $[2M+H]^+$

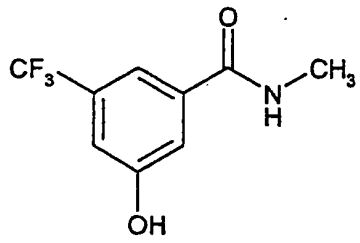
Bereiding 100: [(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-1-naftyl)methyl]amine



Bereid volgens bereiding 92 met behulp van amine uit bereiding 99 om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.

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

Bereiding 101: 3-Hydroxy-N-methyl-5-(trifluormethyl)benzamide

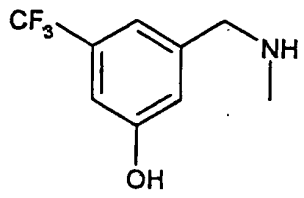


Bereid uit 3-hydroxy-5-(trifluormethyl)benzoëzuur en methylamine met behulp van de werkwijze van bereiding 58 om de titelverbinding te geven als een vaal oranje vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,99 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,52 (s, 1H) dpm.

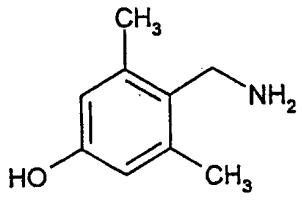
MS (elektrospray) m/z 218 $[M-H]^-$

Bereiding 102: 3-[(Methylamino)methyl]-5(trifluormethyl)-fenol



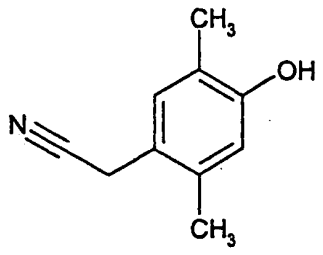
Bereid uit het amide van bereiding 101 met behulp van de werkwijze van bereiding 59 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,41 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,09 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 206 $[M+H]^+$

Bereiding 103: 4-(Aminomethyl)-3,5-dimethylfenol



Bereid uit 4-hydroxy-2,6-dimethylbenzonitril met behulp van de werkwijze van bereiding 76 om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, D_2O) δ: 2,09 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 6,95 (s, 2H) dpm.

Bereiding 104: (4-Hydroxy-2,5-dimethylfenyl)acetonitril

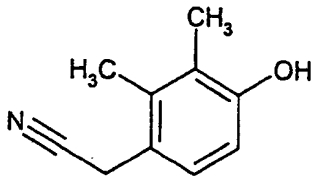


Een oplossing van (4-methoxy-2,5-dimethylfenyl)acetonitril (0,5 g, 2,9 mmol) in dichloormethaan (10 ml) werd afgekoeld tot -80°C en behandeld met een oplossing van boortribromide in dichloormethaan (14,3 ml van een 1 M oplossing, 14,3 mmol). Het reactiemengsel werd bij -80°C een verdere 80 min geroerd en men liet dit vervolgens geleidelijk opwarmen tot kamertemperatuur over een periode van 2 uur. Het reactiemengsel werd geblust met verzadigde waterige natriumbicarbonaat (20 ml) en de organische fase werd afgescheiden. De organische fase werd gewassen met verzadigde waterige natriumchloride (20 ml), gedroogd (natriumsulfaat) en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd om een vaal bruine vaste stof te geven. Zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met ethylacetaat:pentaan (1:4 veranderend naar 1:2) gaf de titelverbinding als een kleurloze vaste stof (0,28 g).

^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,13 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,98 (s, 1H) dpm.

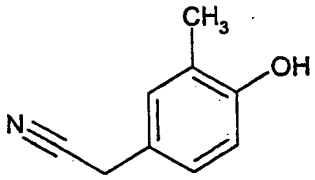
MS (elektrospray) m/z 160 $[M-H]^-$

Bereiding 105: (4-Hydroxy-2,3-dimethylfenyl)acetonitril



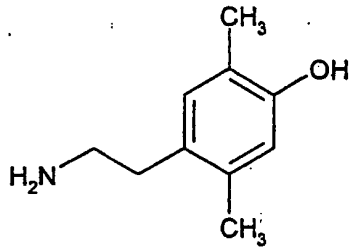
Bereid uit (4-methoxy-2,3-dimethylfenyl)acetonitril met behulp van de werkwijze uit bereiding 104 om de titelverbinding te geven als een vaal gele vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 4,91 (bs, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,03 (d, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 160 $[M-H]^-$

Bereiding 106: (4-Hydroxy-3-methylfenyl)acetonitril



Bereid uit (4-methoxy-3-methylfenyl)acetonitril met behulp van de werkwijze uit bereiding 104 om de titelverbinding te geven als een vaal gele vaste stof.
^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,25 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,98 (bs, 1H, 6,76 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,07 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 146 $[M-H]^-$

Bereiding 107: 4-(2-Aminoethyl)-2,5-dimethylfenol

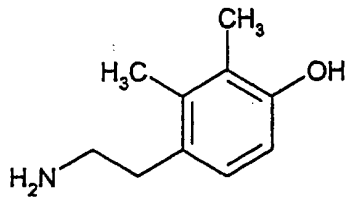


Een oplossing van het nitril uit bereiding 104 (0,28 g, 1,74 mmol) in ethanol (15 ml) werd 16 uur bij 60 psi over Raney-nikkel (0,1 g, 50 gew.%) gehydrogeneerd. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd. De rest werd gezuiverd met behulp van sterke kationenwisselaarhars die niet-basische verontreinigingen elueerde met methanol en vervolgens 1 N ammoniak in methanol om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.

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

MS (elektrospray) m/z 166 $[M+H]^+$

Bereiding 108: 4-(2-Aminoethyl)-2,3-dimethylfenol

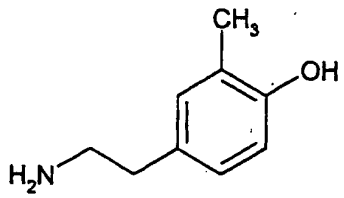


Bereid uit het nitril van bereiding 105 met behulp van de werkwijze van bereiding 107 om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.

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

MS (elektrospray) m/z 166 $[M+H]^+$

Bereiding 109: 4-(2-Aminoethyl)-2-methylfenol



Bereid uit het nitril van bereiding 106 met behulp van de werkwijze van bereiding 107 om de titelverbinding te geven als een kleurloze olie.
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 2,15 (s, 3H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (s, 1H) dpm.
MS (elektrospray) m/z 152 $[M+H]^+$

Voorbeelden 1-38

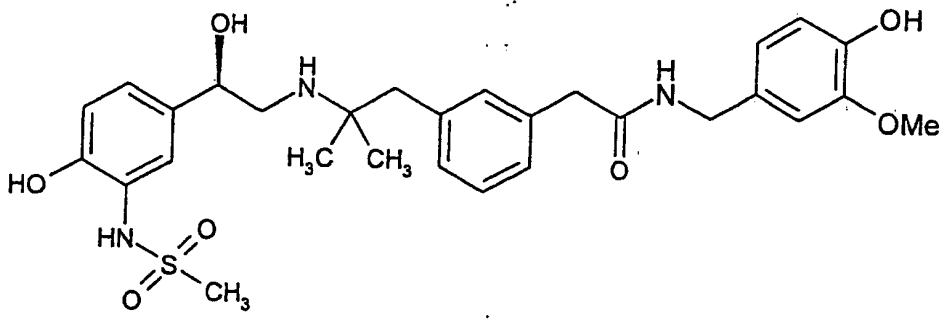
De geschikte beschermde alcohol (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Als een vast product precipiteerde werd het reactiemengsel gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1 op volumebasis) om de titelverbinding te geven. Als geen product precipiteerde werd het reactiemengsel onder vacuüm geconcentreerd en de rest gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak 98:2:0 tot 95:5:0,5 tot 90:10:1 om het titelproduct te geven.

Alternatief kan de volgende werkwijze worden toegepast voor de synthese van voorbeelden 1 tot 38:

Een oplossing van de geschikte beschermde alcohol (2,87 mmol) in methanol (80 ml) wordt behandeld met een oplossing met ammoniumfluoride (1,06 g, 28,7 mmol) in wa-

ter (53 ml) en het resulterende mengsel werd 16 uur tot 40°C verwarmd. De reactie wordt afgekoeld tot kamertemperatuur en gefiltreerd, wassend met een mengsel van water en methanol (1:1 op volumebasis, 3 x 10 ml), methanol (2 x 10 ml). De vaste stof wordt onder vacuüm gedroogd om de gewenste verbinding te geven.

Voorbeeld 1: 2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)aceetamide

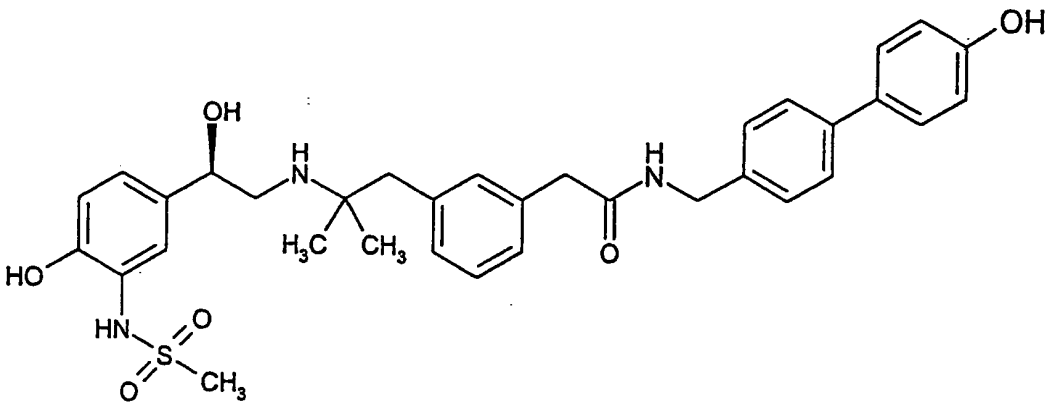


Bereiding 18 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd en de rest gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak 98:2:0 tot 95:5:0,5 tot 90:10:1 om het titelproduct te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (CD_3OD, 400 MHz) δ: 1,04 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 2,68-2,90 (m, 7h, 3,53 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,01-7,22 (m, 6H), 7,37 (m, 1H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 572 $[M+H]^+$

Voorbeeld 2: N-[(4'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

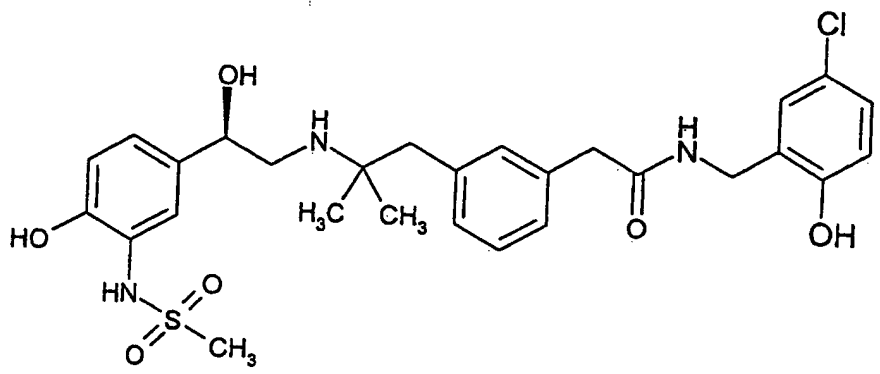


Bereiding 19 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en de vaste stof gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1 op volumebasis) om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 4,25 (2H, d), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,80-6,82 (m, 3H), 6,96-7,01 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,42-7,48 (m, 4H), 8,47 (t, 1H).

MS (elektrospray) m/z 618 $[M+H]^+$

Voorbeeld 3: N-(4-Chloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

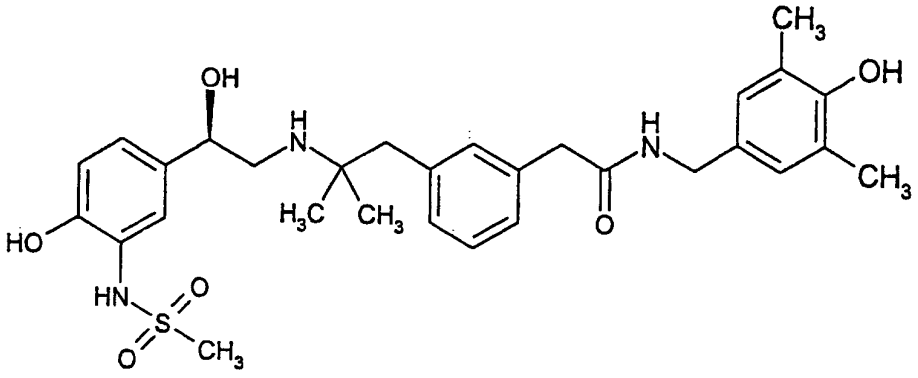


Bereiding 20 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1 op volumebasis) om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 6,96-7,18 (m, 8H), 8,42 (s, 1H).

MS (elektrospray) m/z 574 $[M-H]^-$, 576 $[M+H]^+$

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

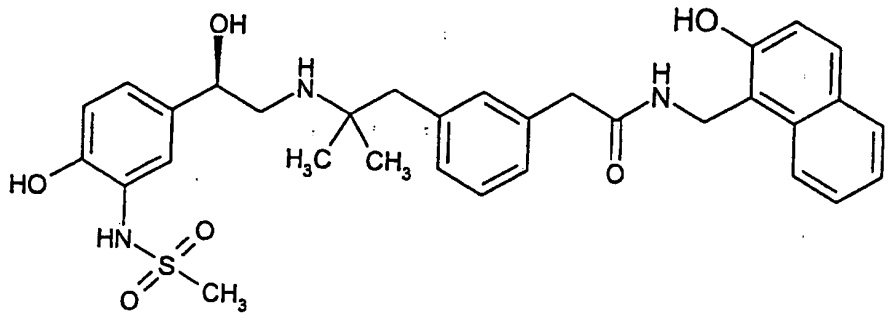


Bereiding 21 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1 op volumebasis) om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,55 (s, 2H), 2,62-2,65 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,38 (s, 2H gedeeltelijk overschaduwd door H_2O), 4,05 (d, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 8,28-8,31 (t, 1H).

1028087

Voorbeeld 5: 2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-[(2-hydroxy-1-naftyl)methyl]aceetamide

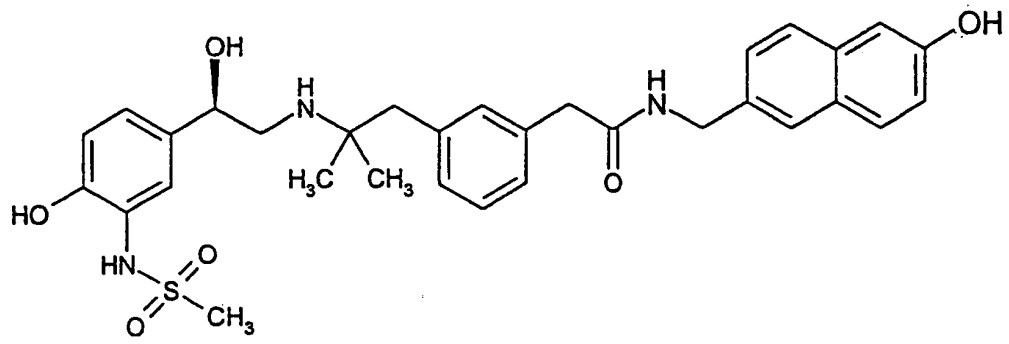


Bereiding 22 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd en de rest gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak, 98:2:0 tot 95:5:0,5 tot 90:10:1 om het titelproduct te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,86 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 2,46-2,68 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,63 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,94-7,05 (m, 4H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,48-8,52 (bs, 1H).

MS (elektrospray) m/z 590 $[M-H]^-$

Voorbeeld 6: 2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-[(6-hydroxy-2-naftyl)methyl]aceetamide

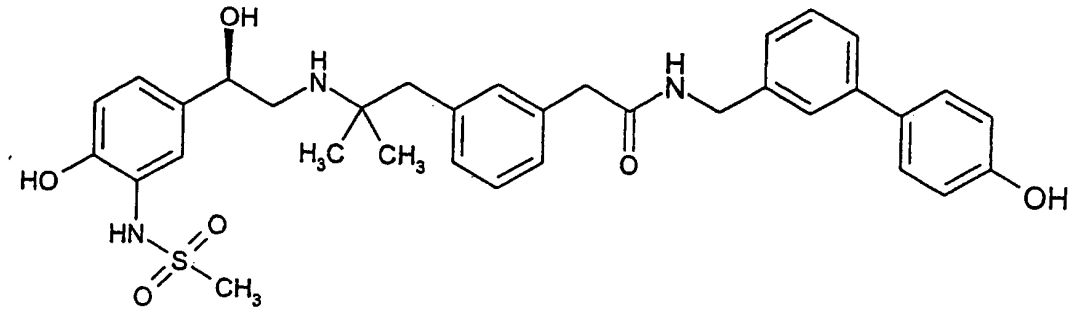


Bereiding 23 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1 op volumebasis) om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,90 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,49-2,68 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,880 (d, 1H), 6,96-7,17 (m, 7H), 7,23 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H).

MS (elektrospray) m/z 590 $[M-H]^-$, 592 $[M+H]^+$, 614 $[M-Na]^+$

Voorbeeld 7: N-[(4'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

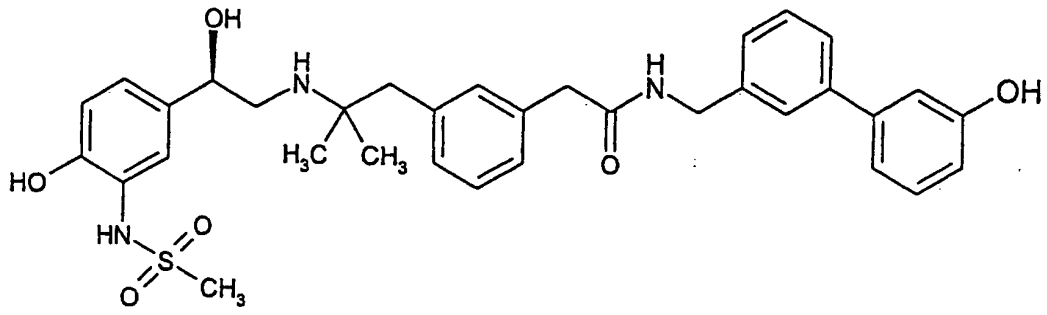


Bereiding 24 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1 op volumebasis) om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,88 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,66-2,54 (m, 4h, 2,88 (s, 3H), 3,43 (s, 2h, 4,29 (d, 2H), 4,39-4,43 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 3H), 6,96-7,01 (dd, 2H), 7,07-7,17 (m, 5H), 7,27-7,31 (dd, 1H), 7,36-7,41 (m, 4H), 8,52 (dd, 1H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 618 $[M+H]^+$

Voorbeeld 8: N-[(3'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

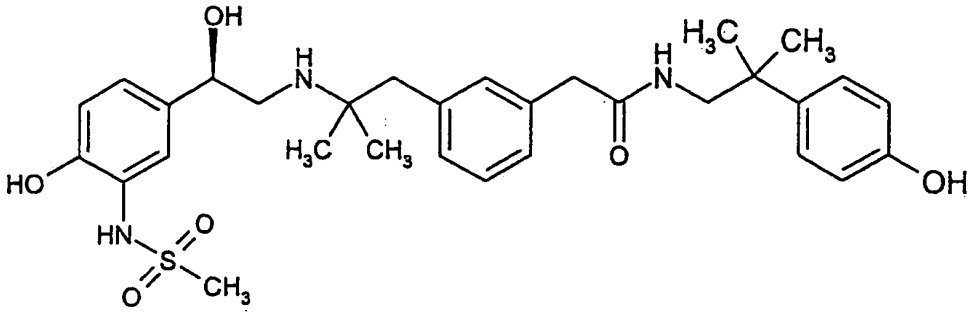


Bereiding 25 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd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

^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 1,16 (s, 6H), 2,85 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,77-4,79 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,09-7,27 (m, 7H), 7,32 (t, 1H), 7,41-7,42 (m, 3H) dpm.

MS (elektrospray) m/z 618 $[M+H]^+$, 6401 $[M+Na]^+$, 616 $[M-H]^-$

Voorbeeld 9: 2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]aceetamide

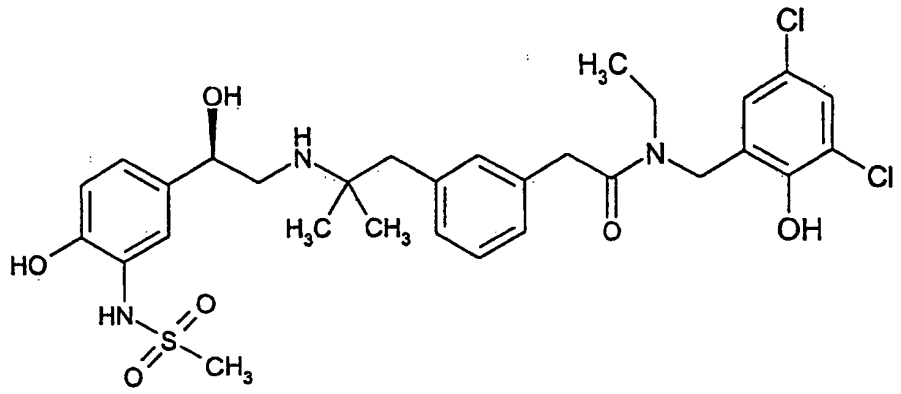


Bereiding 26 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd onder vacuüm geconcentreerd en de rest gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel eluerend met dichloormethaan:methanol:0,88 ammoniak 98:2:0 tot 95:5:0,5 tot 90:10:1 om het titelproduct te geven als een kleurloze vaste stof.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,91 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,11 (s, 6H), 2,56 (s, 2H), 2,64-2,66 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 4,,42-4,45 (m, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,94-7,03 (m, 4H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,60 (t, 1H).

MS (APCI) m/z 582 $[M-H]^-$, 584 $[M+H]^+$

Voorbeeld 10: N-(3,5-Dichloor-2-hydroxybenzyl)-N-ethyl-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide

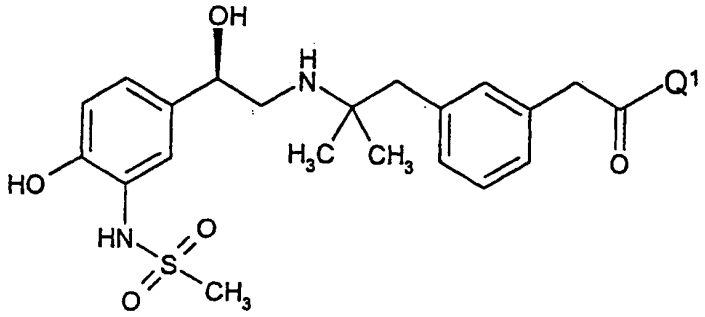


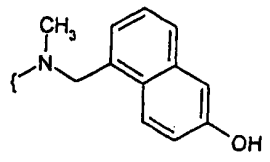
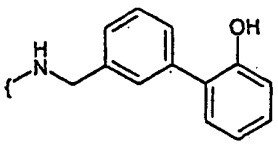
Bereiding 27 (0,075 mmol) werd opgelost in ethanol (4 ml) en de oplossing behandeld met een oplossing van ammoniumfluoride (16 mg, 0,43 mmol) in water (300 µl). Het reactiemengsel werd vervolgens 18 uur bij 50°C geroerd voordat men dit liet afkoelen tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd en gewassen met methanol:water (2 ml, 1:1 op volumebasis) om de titelverbinding te geven als een kleurloze vaste stof.

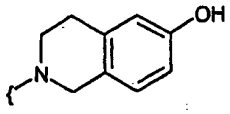
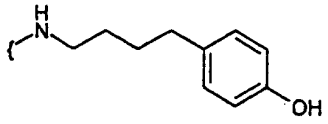
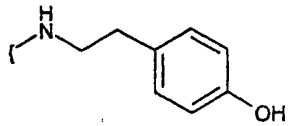
^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05-1,16 (m, 9H), 2,70-2,96 (m, 7h, 3,32 en 3,34 (2t, 2H), 3,74 en 3,83 (2s, 2H), 4,56 en 4,58 (2s, 2H), 4,64-4,66 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,01-7,26 (m, 7H), 7,36 (dd, 1 H).

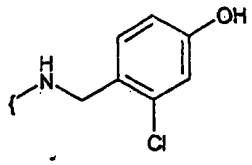
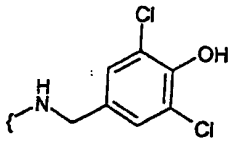
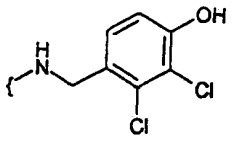
MS (elektrospray) m/z 637 $[M-H]^-$

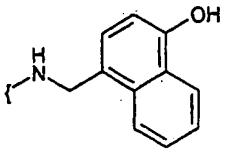
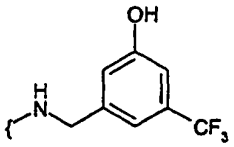
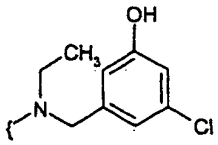
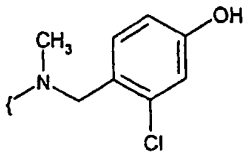
Voorbeelden 11 tot 32

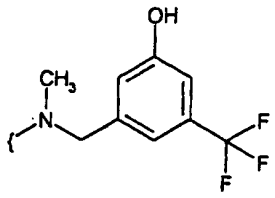
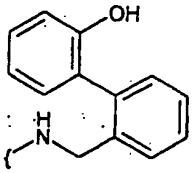
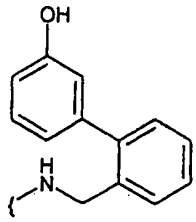


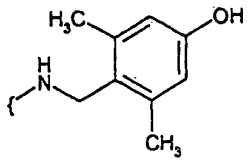
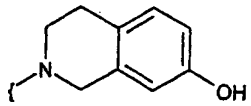
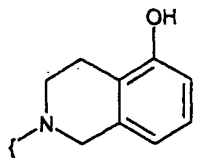
Nr.	Q^1	Gegevens
11		^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,85 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,60-2,63 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,61 en 3,75 (2s, 2H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,89 en 5,03 (2s 2H), 6,80 (d, 1H), 6,93-7,18 (m, 9H), 7,28 en 7,33 (2t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,92 en 7,74 (2d, 1H). MS (elektrospray) m/z 604 [M-H]$^-$
12		^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,88 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,40-4,43 (m, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 616 [M-H]$^-$
13		^{1}HNMR (400 MHz, DMSOd_6) δ: 0,89-0,93 (m, 6H), 2,51-2,54 (m, 2H,

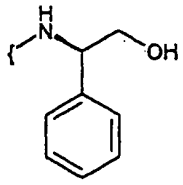
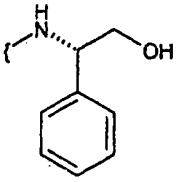
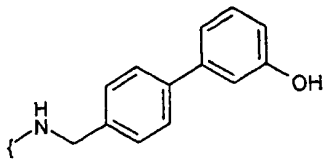
		gedeeltelijk overschaduwd door oplosmiddel) 2,58 (s, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,62-3,66 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,43-4,46 (m, 1H), 4,50 en 4,56 (2s, 2H), 6,51-6,60 (m, 2H), 6,73-7,21 (m, 8H) dpm. MS (elektrospray) m/z 568 $[M+H]^+$
14		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,90 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,30-1,50 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,95-3,08 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,90-7,06 (m, 4H), 7,15 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,94 (t, 1H). MS (elektrospray) m/z 582 $[M-H]^-$, 584 $[M+H]^+$
15		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,90 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 2,48-2,64 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 3,17 (q, 2H), 3,30 (s, 2H), 4,40-4,43 (m, 1H), 6,61 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,90-7,05 (m, 4H), 7,16 (t, 1H, 7,18 (s, 1H), 7,98 (t, 1H). MS (elektrospray) m/z 554 $[M-H]^-$
16		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,06 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,68-

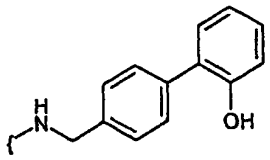
		2,92 (m, 7H), 3,51 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,64-4,66 (m, 1H, 6,63 (d, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,03-7,22 (m, 6H), 7,36-7,37 (m, 1H). MS (elektrospray) m/z 574 $[M-H]^-$, 576 $[M+H]^+$
17		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,77-4,80 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,05-7,18 (m, 5H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,40 (s, 1H). MS (elektrospray) m/z 610/612 $[M+H]^+$, 608/610 $[M-H]^-$
18		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 2,7702,81 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,91-2,97 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,69-4,72 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,38-7,39 (m, 1H) MS (elektrospray) m/z 610/612 $[M+H]^+$, 632/634 $[M+Na]^+$, 608/610 $[M-H]^-$
19		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 1,12 (s, 6H), 2,91-2,98 (m, 7H, 3,43 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,75-4,78 (m, 1H), 6,76 (d, 1H),

		6,91 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,09-7,24 (m, 5H), 7,30 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 1H), 8,13-8,15 (m, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 592 $[M+H]^+$, 614 $[M+Na]^+$, 590 $[M-H]^-$
20		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,93 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 2,58 (s, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 4,26-4,27 (m, 2H), 4,42-4,46 (m, 1H), 682 (d, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,96-7,01 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 610 $[M+H]^+$, 632 $[M+Na]^+$, 608 $[M-H]^-$
21		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,88-0,91 (m, 6H), 0,95-0,98 (m, 3H), 2,50-2,63 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,58 en 3,72 (2s, 2H), 4,39 en 4,47 (2s, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,61-6,67 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,92-7,02 (m, 3H), 7,03 2, 1H), 7,13-7,15 (m, 2H) dpm. MS (elektrospray) m/z 604 $[M+H]^+$, 626 $[M+Na]^+$
22		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) rotamerен δ: 1,16-1,25 (m, 6H), 2,85-3,10 (m, 10H), 3,79 en 3,84 (2s, 2H), 4,62 en 4,63 (2s, 2H), 4,78-4,82 (m, 1H), 6,65-6,70 (m, 2H), 6,80-6,84 (m,

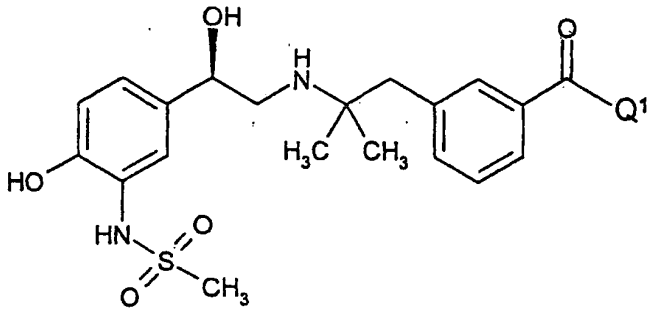
		2H), 6,88 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08-7,31 (m, 4H). LRMS (elektrospray) m/z $[M+H]^+$ 590, $[M+Na]^+$, 612.
23		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: (rotameren) 0,86-0,90 (m, 6H), 2,51 en 2,55 (2s, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,77 en 2,90 (2s, 3H), 3,66 en 3,73 (2s, 2H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,48 en 4,61 (2s, 2H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,89-6,91 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 3H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H) dpm. LRMS (elektrospray): m/z 624 $[M+H]^+$.
24		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ = 1,32 (s, 6H), 2,97 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,11-3,23 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 4,2904,31 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,17-7,24 (m, 6H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,46 (d, 1H) dpm. LRMS (elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 618, $[M+Na]^+$, 640, $[M-H]^-$ 616.
25		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 1,33 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,83-4,86 (dd, 1H), 6,75-6,81 (m, 3H), 6,95 (d, 1H),

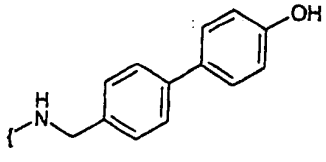
		7,18-7,25 (m, 6H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,45 (d, 1H) dpm. LRMS (elektrospray): m/z $[M+H]^+$ 618, $[M+Na]^+$, 640.
26		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,91 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,57 (s, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 4,06-4,07 (m, 2H), 4,33-4,46 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 8,28-8,31 (m, 1H) dpm. LRMS (APCI): m/z 570 $[M+H]^+$
27		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,90 (m, 6H), 2,41-2,72 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,40-4,60 (m, 3H), 6,41-6,59 (m, 2H), 6,81-7,18 (m, 8 H) dpm. MS (elektrospray) m/z 590 $[M+Na]^+$, 566 $[M-Na]^-$
28		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,9 (m, 6H), 2,41-2,46 (2H, m), 2,54-2,58 (2H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,85 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,38-4,41 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 6,50-6,61 (m, 2H), 6,81 (d, 1H),

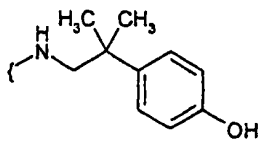
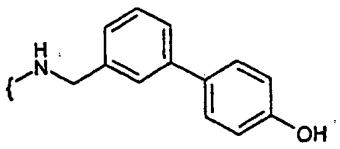
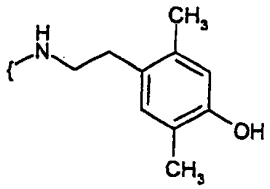
		6,91-7,23 (m, 7H) dpm. MS (elektrospray) m/z 568 $[M+H]^+$, 590 $[M+Na]^+$
29		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,81 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,41 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,58 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,80-7,20 (m, 11H), 8,40 (d, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 578 $[M+Na]^+$
30		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,81 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,00 (m, 9H), 8,40 (d, 1 H) dpm. MS (APCI) m/z 554 $[M-H]^-$
31		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,25 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,77-4,80 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H),

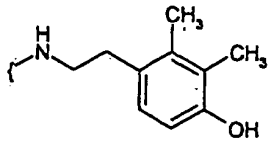
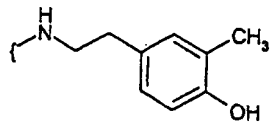
		7,20 7,27 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H) dpm. LRMS (elektrospray) m/z $[M+H]^+$ 618, $[M+Na]^+$ 640.
32		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,77-3,00 (m, 7H), 3,60 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,694,72 (dd, 1H), 6,89-6,93 (m, 3H), 7,09-7,30 (m, 9H), 7,43 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,52 (s, 1H) dpm. LRMS (elektrospray) m/z $[M-H]^-$ 616

Voorbeelden 34-38



33		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,95 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 2,65-2,71 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 4,46-4,52 (m, 3H), 6,83-6,86 (m, 3H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,47 (d, 2H),7,54 (d, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,96-8,99 (m, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 604

		$[M+H]^+$
34		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,95 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,26 (s, 6H), 2,63-2,70 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,39-3,40 (m, 2H), 4,44-4,48 (m, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20-7,34 (m, 4H), 7,58-7,60 (m, 2H), 8,02-8,06 (m, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 570 $[M+H]^+$
35		^{1}HNMR (400 MHz, $DMSOd_6$) δ: 0,95 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 2,64-2,71 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 4,45-4,48 (m, 1H), 4,54-4,56 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 8,98-9,01 (m, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 604 $[M+H]^+$
36		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,70-2,97 (m, 9H), 3,46-3,50 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,66 (d, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 570

		$[M+H]^+$
37		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,05 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,70-2,97 (m, 9H), 3,45-3,49 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,66 (d, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 570 $[M+H]^+$, 569 $[M-H]^-$
38		^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 1,04 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,70-2,96 (m, 9H), 3,51-3,54 (m, 2H), 4,63-4,66 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,64 (d, 1H) dpm. MS (elektrospray) m/z 556 $[M+H]^+$

Tenzij anderszins vermeld werden alle reacties uitgevoerd onder een stikstofatmosfeer.

Afkortingen

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

Het vermogen van de verbindingen met de formule (1) om te werken als krachtige β2-agonisten die derhalve gladdespierrelaxatie mediëren kan worden bepaald door de mate van het effect van bèta-2-adrenergische receptorstimulering op elektrisch veld gestimuleerde contractie van cavialuchtpijpstroken.

Cavialuchtpijpen

Mannelijke, Dunkin-Hartley cavia's (475-525 g) worden gedood door CO_2-verstikking en aderlaten uit de dijslagader en de luchtpijp wordt geïsoleerd. Vier preparaten worden verkregen uit elk dier, waarbij de uitsnijding onmiddellijk onder de larynx begint en 2,5 cm lengte luchtpijp neemt. Het stuk trachea wordt geopend door het kraakbeen tegenover de trachealisspier door te snijden, vervolgens worden dwarse secties, 3-4 kraakbeenringen breed, gesneden. De resulterende strookpreparaten worden gesuspendeerd in 5 ml orgaanbaden met behulp van katoendraden vastgezet door de bovenste en onderste kraakbeenbanden. De stroken worden in evenwicht gebracht, ontspannen, gedurende 20 minuten in een gemodificeerde Krebs Ringer-buffer (Sigma K0507) die 3 μM Indomethacine (Sigma I7378), 10 μM Guanethidine (Sigma G8520) en 10 μM Atenolol (Sigma A7655) bevatte, verwarmd tot 37 °C en begast met 95 % O_2/5 % CO_2, voorafgaande aan het aanbrengen van een aanvankelijke spanning van 1 g. Men laat de preparaten een verdere 30-45 minuten in evenwicht komen, gedurende welke tijd deze opnieuw onder spanning worden gebracht (tot 1 g) tweemaal bij tussenpozen van 15 minuten. Veranderingen in spanning worden vastgelegd en gevolgd via standaard isometrische transducers gekoppeld aan een gegevensverzamelsysteem (speciaal ontworpen bij Pfizer). Volgend op de spanningsevenwichtsinstelling worden de weefsels onderworpen aan elektrisch veld stimulering (EFS) met behulp van de volgende parameters: 10 s stoten elke 2 minuten, 0,1 ms puls-

breedte, 10 Hz, en juist-maximaal voltage (25 volt) komt nu door de gehele lengte van het experiment. EFS van postganglionische cholinergische zenuwen in de luchtpijp resulteert in monofasische contracties van de gladde spier en trekhoogte wordt opgenomen. De orgaanbaden worden constant geperfuseerd met de hierboven beschreven Krebs Ringer-buffer met behulp van een peristaltisch pompsysteem (pompdebiet 7,5 ml/minuut) door het gehele experiment, met de uitzondering van als een bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding wordt toegevoegd, de pomp wordt dan gestopt gedurende de duur van de cumulatieve dosering aan het pad en wederom gestart nadat maximale reactie wordt bereikt voor de uitwasperiode.

Experimenteel protocol voor vaststellen van kracht en werkzaamheid

Volgens op evenwichtsinstelling op EFS wordt de peristaltische pomp gestopt en worden de preparaten "geprimed" met een enkelvoudige dosis van 300 nM isoprenaline (Sigma I5627) om een maximale reactie vast te stellen in termen van remming van de samentrekkende EFS-reactie. Het isoprenaline wordt vervolgens uitgewassen gedurende een periode van 40 minuten. Volgend op het primen en uitwasherstel wordt een standaardkromme voor isoprenaline uitgevoerd op alle weefsels (Isoprenaline Kromme 1) met behulp van cumulatieve, bolustoevoeging aan het bad met behulp van halflog stappen in concentratie. Het toegepaste concentratietraject is 1^{e-9} tot $1^{e}/3^{e-6}$ M. Aan het einde van de isoprenalinekromme worden de preparaten wederom 40 minuten gewassen voor het beginnen van een tweede kromme, hetzij voor isoprenaline (als inwendige controle) hetzij een bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding. Bèta-2-agonistreacties worden uitgedrukt als percentage remming van de EFS-reactie. Gegevens voor bèta-2-agonist worden genormaliseerd door remming uit te drukken als een percentage van de maximale remming geïnduceerd door isoprenaline

in Kromme 1. De EC_{50}-waarde voor bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding betreft de concentratie van verbinding vereist om half maximaal effect te produceren. Gegevens voor bèta-2-agonisten volgens de onderhavige uitvinding worden vervolgens tot expressie gebracht als relatieve kracht voor isoprenaline gedefinieerd door de verhouding (EC_{50} bèta-2-agonist)/(EC_{50} isoprenaline).

Bevestiging van bèta-2-gemedieerde functionele activiteit

Bèta-2-agonistactiviteit van testverbinding wordt bevestigd met behulp van het bovenstaande protocol, echter voorafgaande aan het construeren van de kromme voor bèta-2-agonist volgens de onderhavige uitvinding worden de preparaten voor-geïncubeerd (gedurende een minimum van 45 minuten) met 300 nM ICI 118551 (een selectieve β2-antagonist) hetgeen resulteert in het geval van een bèta-2-gemedieerd effect in een verschuiving naar rechts van de dosisreactiekromme van de testverbinding.

Volgens een ander alternatief kan de agonistkracht voor de β2-receptor van de verbindingen met de formule (1) ook worden bepaald door de maat van de concentratie van verbinding volgens de onderhavige uitvinding vereist om half maximaal effect (EC_{50}) voor de β2-receptor te produceren.

Verbinding preparaat

10 mM/100 % DMSO (dimethylsulfoxide) voorraad van verbinding wordt verdund tot vereiste topdosis in 4 % DMSO. Deze topdosis wordt toegepast om een 10-punts half-log verdunningskromme te construeren, alle in 4 % DMSO. Isoprenaline (Sigma, I-5627) werd toegepast als een standaard in elk experiment en voor controleputjes op elke plaat. Gegevens werden uitgedrukt als % isoprenalinereactie.

Celkweek

CHO (Chinese Hamster Eileider) cellen die recombinant de menselijke β2 adrenergische receptor tot expressie brengen (van Kobilka c.s., PNAS 84:46-50, 1987 en Bouvier c.s., Mol Pharmacol 33:133-139 CHOhβ2) werden gekweekt in Dulbeccos MEM/NUT MIX F12 (Gibco, 21331-020) aangevuld met 10 % foetaal runderserum (Sigma, F4135, partij 90K8404 Verloopdatum 09/04), 2 mM glutamine (Sigma, G7513), 500 µg/ml geneticine (Sigma, G7034) en 10 µg/ml puromycine (Sigma, P8833). Cellen werden gezaaid om ongeveer 90 % samenvloeiing te geven voor testen.

Assaymethode

25 µl/putje van elke dosis verbinding werd overgebracht in een cAMP-Flashplate® (NEN, SMP004B), met 1 % DMSO als basale controles en 100 nM isoprenaline als maxcontroles. Dit werd 1:2 verdund door de toevoeging van 25 µl/putje PBS. Cellen werden getrypsiniseerd (0,25 % Sigma, T4049), gewassen met PBS (Gibco, 14040-174) en opnieuw gesuspendeerd in stimuleringsbuffer (NEN, SMP004B) om 1×10^6 cellen/ml CHOhB2 te geven. Verbindingen werden geïncubeerd met 50 µl/putje cellen gedurende 1 uur. Cellen werden vervolgens gelyseerd door de toevoeging van 100 µl/putje detectiebuffer (NEN, SMP004B) die 0,18 µCi/ml ^{125}I-cAMP (NEN, NEX-130) bevatte en platen werden een verdere 2 uur bij kamertemperatuur geïncubeerd. De hoeveelheid ^{125}I-cAMP gebonden aan de Flashplate® werd gekwantificeerd met behulp van een Topcount NXT (Packard), normale telefficiëntie gedurende 1 minuut. Dosis-reactiegegevens werden uitgedrukt als % isoprenalineactiviteit en gepast met behulp van een vier parameter sigmoïde passing.

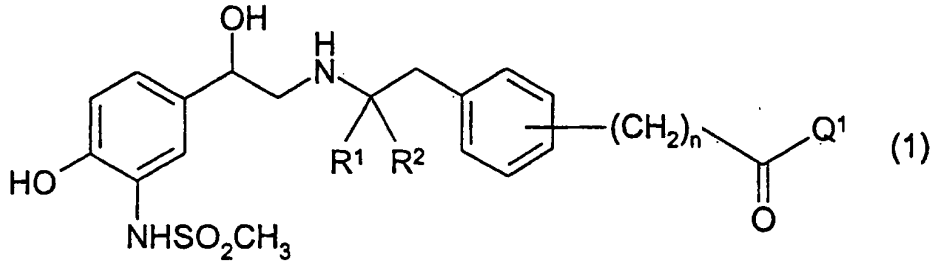
Er is aldus gevonden dat de verbindingen met formule (1) volgens de onderhavige uitvinding die zijn geïllustreerd in voorbeelden 1 tot 38 hierboven een β2-cAMP EC_{50} tussen 0,02 nM en 3,03 nM vertonen. De volgende tabel il-

lustreert de activiteit van de verbindingen volgens de uitvinding:

Voorbeeld	EC_{50} (nM)
1	0,03
2	0,24
3	0,02
6	0,16
7	0,26
9	0,45
13	0,08
15	0,09
20	0,29

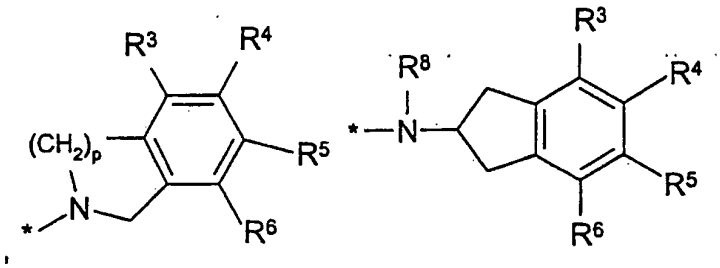
Conclusies

1. Verbinding met algemene formule (1):

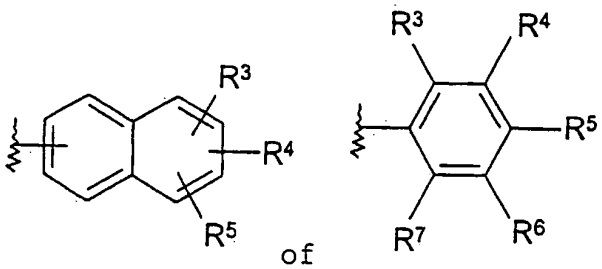


(1)

waarbij de $(CH_2)_n$-C(=O)Q^1-groep in de meta- of para-positie is, R^1 en R^2 onafhankelijk worden gekozen uit H en C_1-C_4 alkyl, n 0, 1 of 2 is en Q^1 een groep is gekozen uit:



en een groep *-NR^8-Q^2-A, waarbij p 1 of 2 is, Q^2 een C_1-C_4 alkyleen eventueel gesubstitueerd met één hydroxygroep is, R^8 H of C_1-C_4 alkyl is en A pyridyl eventueel gesubstitueerd met OH, C_3-C_7 cycloalkyl eventueel gesubstitueerd met OH, of een groep



of

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

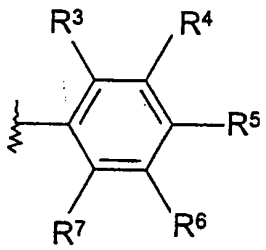
waarbij R^9 en R^{10} hetzelfde of verschillend zijn en worden gekozen uit H of C_1-C_4 alkyl en de * het bevestigingspunt aan de carbonylgroep voorstelt;

waarbij de groep Q^1 is gesubstitueerd met ten minste één hydroxygroep;

of, indien geschikt, de farmaceutisch aanvaardbare zouten en/of isomeren, tautomeren, solvaten ervan of isotope variaties daarvan.

2. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q^1 een groep *-NR^8-Q^2-A is, waarbij R^8 H, CH_3 of CH_2CH_3 is en A naftyl gesubstitueerd door één hydroxy is.

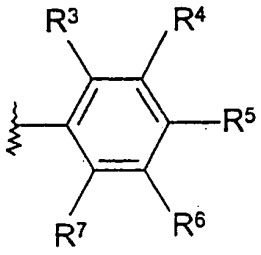
3. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q^1 een groep *-NR^8-Q^2-A is, waarbij R^8 H, CH_3 of CH_2CH_3 is en A een groep



is, waarbij één van R^3, R^4, R^5, R^6 en R^7 OH is en de andere hetzelfde of verschillend zijn en worden gekozen uit H, C_1-C_4 alkyl, OR^9, SR^9, halogeen, CF_3, OCF_3, $SO_2NR^9R^{10}$, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10}, $NHCOR^{10}$, met dien verstande dat ten minste twee van R^3 tot R^7 gelijk zijn aan H;

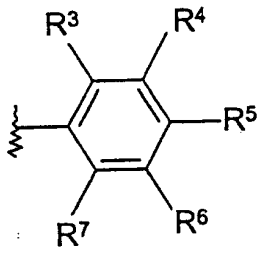
waarbij R^9 en R^{10} hetzelfde of verschillend zijn en worden gekozen uit H of C_1-C_4 alkyl.

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



is, waarbij één van R^3, R^4, R^5, R^6 en R^7 OH is en de andere hetzelfde of verschillend zijn en worden gekozen uit H, OH, CH_3, OCH_2-CH_3, SCH_3, halogeen, CF_3, OCF_3, met dien verstande dat ten minste 2 van R^3 tot R^7 gelijk zijn aan H.

5. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q^1 een groep *-NR^8-Q^2-A is, waarbij R^8 H, CH_3 of CH_2CH_3 is en A een groep

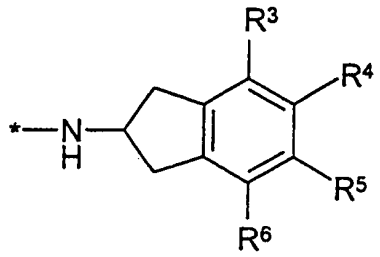


is, waarbij één van R^3, R^4, R^5, R^6 en R^7 fenyl gesubstitueerd door OH is en de andere H zijn.

6. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot 5, waarbij Q^2 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH_2)_4-$ of $-(CH(CH_2OH))-$ is.

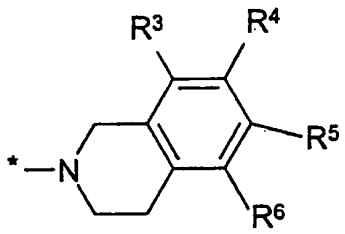
7. Verbinding volgens conclusie 6, waarbij Q^2 $-CH_2-$ is.

8. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q^1



is, waarbij één van R_3, R_4, R_5 en R_6 OH is en de andere H zijn.

9. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij Q^1



is, waarbij één van R_3, R_4, R_5 en R_6 OH is en de anderen H zijn.

10. Verbinding volgens één der conclusies 1 tot 10, waarbij R^1 H of C_1-C_4 alkyl is en R^2 C_1-C_4 alkyl is.

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

12. Verbinding volgens conclusie 12, waarbij n 1 is.

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

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

15. Verbinding volgens conclusie 1, gekozen uit de groep bestaande uit
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)aceetamide;
N-[(4'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(4-Chloor-2-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-[(2-hydroxy-1-naftyl)methyl]aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-[(6-hydroxy-2-naftyl)methyl]aceetamide;
N-[(4'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-[(3'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-fenyl)-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]aceetamide;
N-(3,5-Dichloor-2-hydroxybenzyl)-N-ethyl-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-

fenyl)-N-[(6-hydroxy-1-naftyl)methyl]-N-methylaceetamide;
N-[(2'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(2-Hydroxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(6-hydroxy-3,4-dihydroisochinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]fenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}fenyl)methaansulfonamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[4-(4-hydroxyfenyl)butyl]aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]aceetamide;
N-(2-Chloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(3,5-Dichloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(2,3-Dichloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(4-hydroxy-1-naftyl)methyl]-aceetamide;
2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[3-hydroxy-5-(trifluormethyl)benzyl]aceetamide;
N-(2-Chloor-4-hydroxybenzyl)-N-ethyl-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;
N-(2-Chloor-4-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-

ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-methylaceetamide;

N-(3-Fluor-5-hydroxybenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-methylaceetamide;

N-[(2'-Hydroxybifenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

N-[(3'-Hydroxybifenyl-2-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

N-(4-Hydroxy-2,6-dimethylbenzyl)-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

N-(2-Hydroxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(7-hydroxy-3,4-dihydroxyisochinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]fenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}fenyl)methaansulfonamide;

N-(2-Hydroxy-5-{(1R)-1-hydroxy-2-[(2-{3-[2-(5-hydroxy-3,4-dihydroxyisochinolin-2(1H)-yl)-2-oxoethyl]fenyl}-1,1-dimethylethyl)amino]ethyl}fenyl)methaansulfonamide;

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

2-(3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-fenylethyl]aceetamide;

N-[(3'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

N-[(2'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide;

N-[(4'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;

3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxyfenyl)-2-methylpropyl]benzamide;
N-[(4'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(4-Hydroxy-2,5-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide;
N-[2-(4-Hydroxy-2,3-dimethylfenyl)ethyl]-3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]-fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}benzamide; en
3-{2-[((2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}-N-[2-(4-hydroxy-3-methylfenyl)ethyl]benzamide.

16. N-[(4'-Hydroxybifenyl-4-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide.

17. N-[(4'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide.

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

19. N-[(3'-Hydroxybifenyl-3-yl)methyl]-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]fenyl}-ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)aceetamide.

20. N-(3,5-Dichloor-2-hydroxybenzyl)-N-ethyl-2-(3-{2-[((2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)-amino]fenyl}ethyl)amino]-2-methylpropyl}fenyl)-aceetamide.

21. Farmaceutisch preparaat omvattende een verbinding met formule (1) zoals beschreven in één der conclusies 1 tot 20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of afgeleide vorm daarvan, samen met gebruikelijke farmaceutisch onschadelijke excipiënten en/of toevoegmiddelen.

22. Verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één der conclusies 1 tot 20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan, voor toepassing als een geneesmiddel.

23. Verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één der conclusies 1 tot 20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan, voor toepassing bij de behandeling van ziekten, aandoeningen en kwalen waarbij de β2-receptor is betrokken.

24. Verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één der conclusies 1 tot 20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan, voor toepassing bij de behandeling van ziekten, aandoeningen en kwalen gekozen uit de groep bestaande uit:

- astma van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder astma die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit atopische astma, niet-atopische astma, allergische astma, atopische bronchiale IgE-gemedieerde astma, bronchiale astma, essentiële astma, ware astma, intrinsieke astma veroorzaakt door pathofysiologische verstoringen, extrinsieke astma veroorzaakt door milieufactoren, essentiële astma van onbekende of onduidelijke oorzaak, niet-atopische astma, bronchitische astma, emfysemateuze astma, oefening-geïnduceerde astma,

allergeen geïnduceerde astma, koude lucht geïnduceerde astma, beroepsastma, infectieve astma veroorzaakt door bacteriële, schimmel-, protozoale of virale infectie, niet-allergische astma, beginnende astma, hijgend kind syndroom en bronchiolytis,

- chronische of acute luchtpijpvernauwing, chronische bronchitis, obstructie van de kleine luchtwegen, en emfyseem,
- obstructieve of ontstekingsluchtwegziekten van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder een obstructieve of ontstekingsluchtwegziekte die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit chronische eosinofiele pneumonie, chronische obstructieve longziekte (COPD), COPD die chronische bronchitis, longemfyseem of dyspneu al of niet verbonden met COPD omvat, COPD die wordt gekenmerkt door onomkeerbare, progressieve luchtwegobstructie, volwassen ademhalingsnoodsyndroom (ARDS), versterking van luchtweghyperreactiviteit ten gevolge van andere geneesmiddeltherapie en luchtwegziekte die is verbonden met long hoge bloeddruk,
- bronchitis van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchitis die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit acute bronchitis, acute laryngotracheale bronchitis, arachidische bronchitis, catarrale bronchitis, kroepbronchitis, droge bronchitis, infectieuze astmatische bronchitis, productieve bronchitis, staphylococcus of streptococcale bronchitis en blaasjesbronchitis,
- acuut longletsel,
- bronchiectase van om het even welk type, etiologie of pathogenese, in het bijzonder bronchiectase die een lid is gekozen uit de groep bestaande uit cilindrische bronchiectase, blaasvormige bronchiectase, fusiforme bronchiectase, capillaire bronchiec-

tase, cystische bronchiectase, droge bronchiectase en folliculaire bronchiectase.

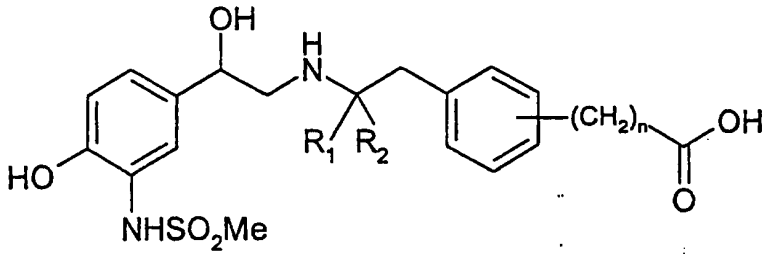
25. Toepassing van een verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één der conclusies 1 tot 20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan voor de bereiding van een geneesmiddel met een β2-agonistactiviteit.

26. Toepassing van een verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één der conclusies 1 tot 20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout, solvaat of preparaat daarvan voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van ziekten, aandoeningen en kwalen, gekozen uit de groep zoals beschreven in conclusie 24.

27. Werkwijze voor behandeling van een zoogdier, waaronder een menselijk wezen, met een β2-agonist, omvattende het behandelen van genoemd zoogdier met een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule (1) zoals beschreven in één der conclusies 1 tot 20 of met een farmaceutisch aanvaardbaar zout, afgeleide vorm of preparaat daarvan.

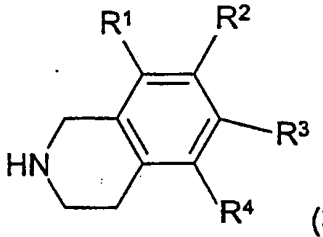
28. Werkwijze volgens conclusie 26, waarbij de ziekte, aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep zoals beschreven in conclusie 24.

29. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule (1) volgens één der conclusies 1 tot 20, waarbij genoemde werkwijze de volgende stappen omvat:
(a) het koppelen van een zuur met formule (2):

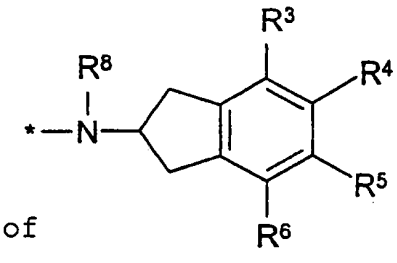


(2)

waarbij R^1, R^2 en n zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1,
met een amine met formule NR^8-Q^2-A (3),



(3'), of



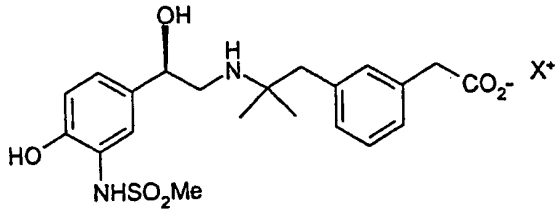
(3''),

waarbij R^3 tot R^6, R^8, Q^2 en A zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1,

(b) het isoleren van genoemde verbinding met formule (1).

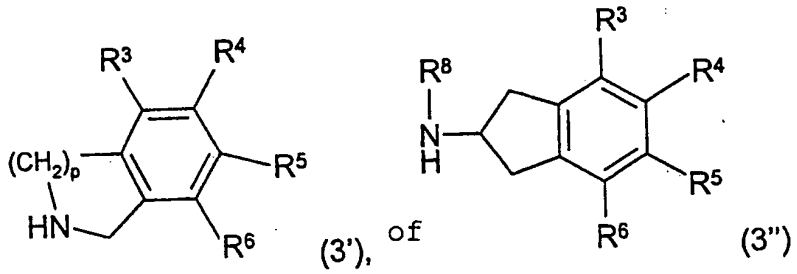
30. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule (1) volgens conclusie 1, waarbij R^1 en R^2 beide methyl zijn en n 1 is, waarbij genoemde werkwijze de volgende stappen omvat:

(a) het laten reageren van een verbinding met formule (21)



(21)

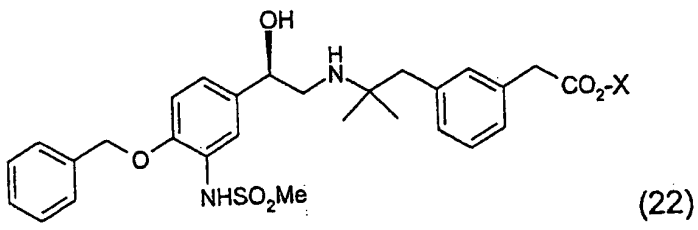
waarbij X H, K, Na, Li en potentieel een organische amine base of ander metaalzout is, met een geschikt amine met formule NHR^8-Q^2-A (3),



in aanwezigheid van een conventioneel koppelingsmiddel zoals 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride of dicyclohexylcarbodiimide in een geschikt oplosmiddel zoals pyridine, dimethylformamide en dimethylaceetamide eventueel in aanwezigheid van een organische base en een toevoegmiddel om genoemde verbinding met formule (1) te verkrijgen.

(b) het isoleren van genoemde verbinding met formule (1).

31. Werkwijze volgens conclusie 30, waarbij genoemde verbinding met formule (21) wordt verkregen door hydrogenering van een verbinding met formule (22)

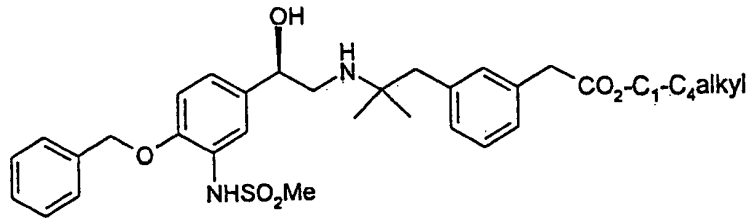


(22)

waarbij X H, Na, Li of K en potentieel een organisch amine of andere metaalzouten is, in aanwezigheid van

een geschikt oplosmiddel zoals methanol, IPA, THF en water en in aanwezigheid van een geschikte katalysator zoals palladiumhydroxide op kool of palladium op kool.

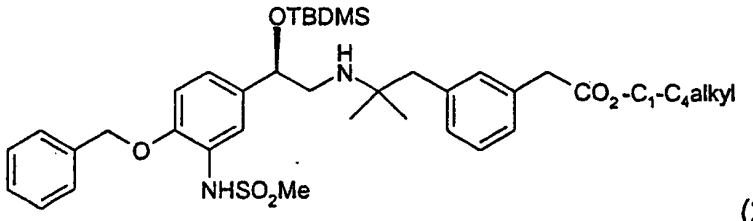
32. Werkwijze volgens conclusie 31, waarbij genoemde verbinding met formule (22) wordt verkregen door een verbinding met formule (23)



(23)

te laten reageren met M-OH waarbij M wordt gekozen uit Na, of LiK, eventueel in aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel zoals propionitril, tetrahydrofuran of dioxaan.

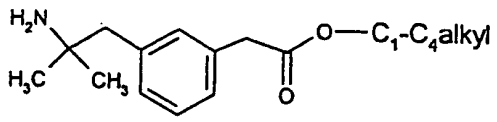
33. Werkwijze volgens conclusie 32, waarbij genoemde verbinding met formule (23) wordt verkregen door een verbinding met formule (24)



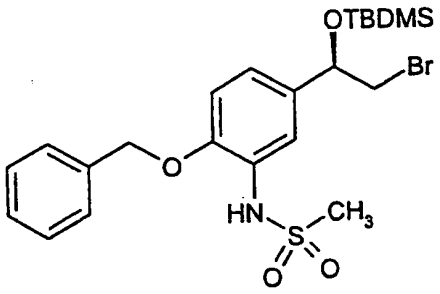
(24)

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

34. Werkwijze volgens conclusie 33, waarbij genoemde verbinding met formule (24) is door een verbinding met formule



te laten reageren met een verbinding met formule



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

35. Combinatie van een verbinding volgens één der conclusies 1 tot 20 met een ander therapeutische middel (andere therapeutische middelen) gekozen uit:

(a) 5-Lipoxygenase (5-LO) remmers van 5-lipoxygenase activerend proteïne (FLAP) antagonisten,

(b) Leukotrieenantagonisten (LTRAs) waaronder antagonisten van LTB_4, LTC_4, LTD_4 en LTE_4,

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

(d) α_1- en α_2-adrenoceptoragonist vaatvernauwer sympathomimetische middelen voor decongestieve toepassing,

(e) muscarinische M3-receptorantagonisten of anticholinergische middelen,

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

(g) Theofylline,

(h) Natriumcromoglycaat,

(i) COX-remmers zowel niet-selectieve als selectieve COX-1- of COX-2-remmers (NSAIDs),

(j) Orale en geïnhaleerde glucocorticosteroïden, zoals DAGR (gedissocieerde agonist van de corticoide receptor)

(k) Monoklonale antilichamen actief tegen endogene ontstekingseenheden,

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

(m) Hechtingsmolecuulremmers zoals VLA-4-antagonisten,

(n) Kinine-B_1- en B_2-receptorantagonisten,

(o) Immuno-onderdrukkende middelen,

(p) Remmers van matrixmetalloproteases (MMPs),

(q) Tachykinine NK_1-, NK_2- en NK_3-receptorantagonisten,

(r) Elastaseremmers,

(s) Adenosine A2a-receptoragonisten,

(t) Remmers van urokinase,

(u) Verbindingen die werken op dopaminereceptoren, b.v. D2-agonisten,

(v) Modulatoren van het NF$\kappa\beta$-pad, b.v. IKK-remmers,

(w) Modulatoren van cytokine signalerende paden zoals p38 MAP-kinase-, syk-kinase- of JAK-kinase-remmer

(x) Middelen die kunnen worden geclassificeerd als mucolytica of antihoestmiddel, en

(y) Antibiotica.

Octrooiaanvrage Nr: 1028087

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie [1]	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
A	EP 0659737 A2 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 28 juni 1995 * samenvatting; bladzijde 3 – bladzijde 4, regel 40 * – – –	1-35	C07C311/08 C07D209/44 C07D217/06 A61K31/18, 31/403
D, A	US 5776983 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 7 juli 1998 * samenvatting; kolom 1 – kolom 3, regel 36 * – – –	1-35	A61K31/435 A61P11/00
A	US 2003/0229058 A1 (THERAVANCE INC) 11 december 2003 * samenvatting; alinea [0001] – alinea [0049] * – – –	1-35	Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7 A61K C07D
A	WO 03/099764 A1 (THERAVANCE INC) 4 december 2003 * samenvatting; bladzijde 1 – bladzijde 3, regel 12 * – – –	1-35	A61P C07C
D, A	WO 02/00622 A2 (FUJISAWA PHARM CO LTD) 3 januari 2002 * samenvatting; * – – –	1-35	
P, A	WO 2004/100950 A1 (PFIZER INC) 25 november 2004 * samenvatting; * – – – – –	1-35	Computerbestanden WPI Epodoc PAJ REGISTRY (STN) CAPLUS (STN) MARPAT (STN)

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

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: [2]

Hoewel conclusies 27 & 28 medische werkwijzen lijken te betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2 niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbinding/samenstelling.

Datum waarop het onderzoek werd voltooid:	23 december 2005	Vooronderzoeker:	Dr. Ing. L. Bechger

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

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

Categorie van de vermelde literatuur:

X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek

Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek

A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek

O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek

P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum

T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding

E: colliderende octrooiaanvrage

D: in de aanvrage 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. 1028087

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per **6 januari 2006**

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

In het rapport genoemd octrooi-geschrift	datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)		datum van publicatie
EP0659737 AB	1995-06-28			
		NO944969	A	1995-06-22
		FI946003	A	1995-06-22
		CA2138675	A	1995-06-22
		PL306452	A	1995-06-26
		AU8163594	A	1995-06-29
		JP7206806	A	1995-08-08
		CN1109050	A	1995-09-27
		HU72302	A	1996-04-29
		ZA9410213	A	1996-06-21
		CZ9403260	A	1996-07-17
		NZ270237	A	1997-09-22
		AU688417B	B	1998-03-12
		SG50477	A	1998-07-20
		TW424082B	B	2001-03-01
		AT235463T	T	2003-04-15
		DE69432341D	D	2003-04-30
		ES2194857T	T	2003-12-01
		DE69432341T	T	2004-03-04
US5776983 A	1998-07-07			
US2003229058 A	2003-12-11			

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

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

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