

(11) Número de Publicação: **PT 2569308 T**

(51) Classificação Internacional:  
**C07D 409/14** (2016.01) **A61K 31/4709**  
(2016.01)  
**A61P 11/00** (2016.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2011.05.13**

(30) Prioridade(s): **2010.05.13 EP 10382118**  
**2010.07.16 US 365045 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.03.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2016.11.23**  
**040/2017**

(73) Titular(es):

**ALMIRALL, S.A.**

**RONDA DEL GENERAL MITRE, NÚMERO 151**  
**08022 BARCELONA**

**ES**

(72) Inventor(es):

**JUAN FRANCISCO CATURLA JAVALOYES**

**ES**

**JOSE AIGUADE BOSCH**

**ES**

**MARIA PRAT QUINONES**

**ES**

**SILVIA FONQUERNA POU**

**ES**

**CARLOS PUIG DURAN**

**ES**

(74) Mandatário:

**FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO**

**AV. 5 DE OUTUBRO, Nº 146, 7º ANDAR 1050-061 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE CICLO-HEXILAMINA QUE POSSUEM ATIVIDADES AGONISTA ADRENÉRGICA BETA2 E ANTAGONISTA MUSCARÍNICA M3**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO REFERE-SE A NOVOS COMPOSTOS QUE POSSUEM ATIVIDADE DUPLA, AGONISTA ADRENÉRGICA &#914;2 E ANTAGONISTA MUSCARÍNICA M3, A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM, AO PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E À SUA UTILIZAÇÃO EM TERAPIAS RESPIRATÓRIAS.

RESUMO

**"Novos derivados de ciclo-hexilamina que possuem atividades agonista adrenérgica beta2 e antagonista muscarínica M3"**

O presente invento refere-se a novos compostos que possuem atividade dupla, agonista adrenérgica  $\beta_2$  e antagonista muscarínica M3, a composições farmacêuticas que os contêm, ao processo para a sua preparação e à sua utilização em terapias respiratórias.

## DESCRIÇÃO

### **"Novos derivados de ciclo-hexilamina que possuem atividades agonista adrenérgica beta2 e antagonista muscarínica M3"**

#### **CAMPO DE INVENÇÃO**

O presente invento refere-se a novos compostos que possuem atividade dupla, agonista adrenérgica  $\beta_2$  e antagonista muscarínica M3, Este invento refere-se também a composições farmacêuticas que os contêm, ao processo para a sua preparação e à sua utilização em terapias respiratórias.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Os agentes broncodilatadores desempenham um papel importante no tratamento de doenças respiratórias, tais como a DPOC e a asma. Os agonistas adrenérgicos  $\beta$  e os antagonistas colinérgicos muscarínicos são agentes broncodilatadores bem estabelecidos, de uso clínico generalizado. Os agonistas adrenérgicos  $\beta$  atualmente utilizados por via de inalação incluem agentes de ação curta, tais como salbutamol (qid) ou terbutalina (tid), e agentes de ação prolongada, tais como salmeterol e formoterol (bid). Estes agentes produzem broncodilatação através do estímulo dos recetores adrenérgicos no músculo liso das vias respiratórias, invertendo as respostas broncoconstritoras a uma variedade de mediadores, tais como a acetilcolina. Os antagonistas muscarínicos inalados usados atualmente incluem o brometo de ipratrópio ou o brometo de oxitrópio de ação curta (qid) e o tiotrópio de ação prolongada (qd). Estes agentes produzem broncodilatação por redução do tônus vagal colinérgico do músculo liso das vias aéreas. Além de melhorar a função pulmonar, estes agentes melhoram também a qualidade de vida e reduzem as exacerbações. A literatura clínica inclui vários estudos demonstrando fortemente que a administração de uma combinação de um agonista  $\beta_2$  e um antagonista M3 é mais eficaz para o tratamento da DPOC do que qualquer um dos componentes por si só (por exemplo, van Noord, J.A., et al., Eur. Respir. J., 26, 214-222). São

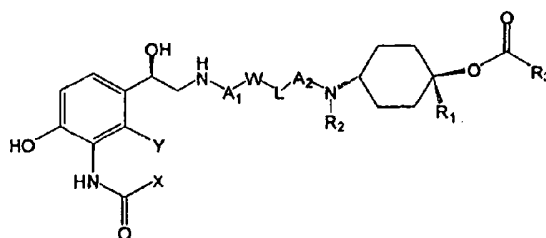
também conhecidas na técnica composições farmacêuticas que contêm uma combinação de ambos os tipos de agentes broncodilatadores, para utilização em terapia respiratória. Como exemplo, WO2009013244 divulga uma composição médica que contém salmeterol como agente agonista adrenérgico  $\beta$  e tiotrópio como agente antimuscarínico.

Uma única molécula com atividade dupla, nos recetores muscarínicos M3 e adrenérgicos  $\beta_2$  (MABA), seria desejável tanto em termos de eficácia como de efeitos secundários do tratamento da DPOC. Seria também uma vantagem importante em termos de formulação, em comparação com a combinação de dois componentes. Seria igualmente mais apta a coformulação com outros agentes terapêuticos, tais como anti-inflamatórios inaláveis, para criar combinações de terapia tripla. Como tal, há necessidade de novos compostos que possuam tanto atividade agonista no recetor  $\beta_2$  como atividade antagonista no recetor muscarínico, e que sejam adequados para o tratamento de doenças respiratórias, tais como asma e DPOC.

WO 2008/096127 e Ray Nicholas C et al., Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19(1), páginas 1-12, mencionam compostos que possuem atividade moduladora do recetor muscarínico M3 e do recetor adrenérgico  $\beta$ .

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

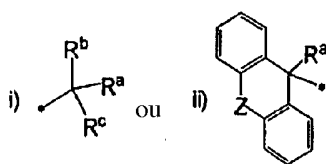
O invento proporciona novos compostos que possuem ambas as atividades, agonista no recetor adrenérgico  $\beta_2$  e antagonista no recetor muscarínico. Por conseguinte, é proporcionado um composto de fórmula (I), ou seus sais, N-óxidos, solvatos, ou derivados deuterados farmacêuticamente aceitáveis



Fórmula (I)

na qual:

- ambos X e Y representam um átomo de hidrogénio ou,
- X juntamente com Y formam o grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  ou  $-\text{S}-$ , em que, no caso de  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , o grupo metileno está ligado ao átomo de carbono no substituinte amido portador de X e o átomo de oxigénio está ligado ao átomo de carbono no anel fenilo portador de Y,
- $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  representam, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- $\text{R}_3$  representa um grupo de fórmula:



na qual:

- o  $\text{R}^a$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil, um grupo hidroximetil ou um grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- o  $\text{R}^b$  e  $\text{R}^c$  representam, independentemente, um grupo tienil, um grupo fenil, um grupo benzil ou um grupo cicloalquilo  $\text{C}_{4-6}$ ,
- o Z representa uma ligação direta ou um átomo de oxigénio, e
- o \* representa o ponto de ligação de  $\text{R}_3$  à parte restante da molécula de fórmula (I),
- $\text{A}_1$  e  $\text{A}_2$  representam, independentemente, um grupo alquilenil  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- L representa uma ligação direta,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}(\text{CO})-$ ,  $-(\text{CO})\text{NH}-$  ou  $-\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$ , em que, no caso de  $-\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$ , o átomo de azoto está ligado ao substituinte W e o átomo de oxigénio está ligado ao substituinte  $\text{A}_2$ ; e
- W representa uma ligação direta ou um grupo fenileno opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de entre um átomo de halogénio, um grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , um grupo alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  e um grupo ciano.

O invento proporciona igualmente uma composição farmacêutica que compreende um composto do invento e um veículo farmacêuticamente aceitável. O composto do invento

pode ser combinado com um ou mais outros agentes terapêuticos e composições farmacêuticas que compreendem tais combinações. O invento proporciona combinações que compreendem um composto do invento e um outro composto selecionado de entre um corticosteroide e um inibidor da PDE4.

São também aqui divulgados processos de síntese e intermediários, que são úteis para a preparação de compostos do invento.

Os compostos do invento como aqui descritos podem, por exemplo, ser utilizados no tratamento do corpo humano ou animal por terapia, por exemplo, utilizados no tratamento de uma doença ou condição associada com a atividade dupla, no recetor adrenérgico  $\beta_2$  e no recetor muscarínico, (por exemplo, uma doença pulmonar, tal como asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica, glaucoma, um distúrbio neurológico, um distúrbio cardíaco, inflamação, distúrbios urológicos, tais como incontinência urinária, e distúrbios gastrointestinais, tais como síndrome do intestino irritável e colite espástica) num mamífero.

#### **DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO**

Ao descrever os compostos, composições e métodos do invento, os seguintes termos têm os significados que se seguem, salvo indicação em contrário.

Tal como aqui utilizado, o termo alquilo  $C_{1-4}$  abrange radicais lineares ou ramificados com 1 a 4 átomos de carbono. Entre os exemplos constam metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo ou t-butilo.

Tal como aqui utilizado, o termo alquilenos  $C_{1-6}$  engloba radicais alquilo bivalentes tendo tipicamente de 1 a 6 átomos de carbono, de preferência de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de radicais alquilenos  $C_{1-6}$  incluem os radicais metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno e hexileno. Um referido grupo alquilenos opcionalmente substituído é tipicamente não substituído ou substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, que podem iguais ou diferentes.

Tal como aqui utilizado, o termo alcoxi C<sub>1-4</sub> (ou alquiloxi) engloba radicais contendo oxi de cadeia linear ou ramificada, opcionalmente substituídos, cada um tendo porções alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de radicais alcoxi C<sub>1-4</sub> incluem metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi e t-butoxi. Um grupo alcoxi é tipicamente não substituído ou substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, os quais podem ser iguais ou diferentes.

Tal como aqui utilizado, o termo grupo cicloalquilo C<sub>4-6</sub> engloba radicais carbocíclicos saturados de anel monocíclico ou policíclico, tendo de 4 a 6 átomos de carbono, de preferência de 4 a 5 átomos de carbono. Entre os exemplos constam ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo. De preferência é ciclopropilo, ciclobutilo e ciclopentilo.

Tal como aqui utilizado, o termo átomo de halogéneo abrange átomos de cloro, flúor, bromo ou iodo, tipicamente um átomo de flúor, cloro ou bromo. O termo halo quando utilizado como prefixo tem o mesmo significado.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade suficiente para um tratamento efectivo quando administrada a um doente com necessidade de tratamento.

O termo "tratamento" como aqui utilizado refere-se ao tratamento de uma doença ou condição médica num doente humano, que inclui:

- (a) evitar que a doença ou condição médica ocorra, i.e., tratamento profiláctico de um doente;
- (b) melhorar a doença ou condição médica, i.e., causar a regressão da doença ou da condição médica num doente;
- (c) suprimir a doença ou condição médica, i.e., retardar o desenvolvimento da doença ou condição médica num doente; ou
- (d) aliviar os sintomas da doença ou condição médica num doente.

A frase "doença ou condição associada com as atividades dos recetores adrenérgico  $\beta$ 2 e muscarínico" inclui todos os estados de doença e/ou condições que são atualmente

reconhecidos, ou serão no futuro, como estando associados tanto com a atividade do recetor adrenérgico  $\beta_2$ , como com a atividade do recetor muscarínico. Tais estados de doença incluem, mas não estão limitados a, doenças pulmonares, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (incluindo bronquite crónica e enfisema), bem como doenças neurológicas e doenças cardíacas. É também sabido que a atividade do recetor adrenérgico  $\beta_2$  está associada com o trabalho de parto prematuro (ver Publicação de Pedido Internacional de Patente n.º WO 98/09632), glaucoma e alguns tipos de inflamação (ver Publicação de Pedido Internacional de Patente n.º WO 99/30703 e Publicação do Pedido de Patente n.º EP 1 078 629).

Por outro lado, a atividade do recetor M3 está associada com distúrbios do trato gastrointestinal, tais como síndrome do intestino irritável (SII) (ver, por ex., US 5397800), úlceras GI, colite espástica (ver, por ex., US 4556653); distúrbios do trato urinário, tais como incontinência urinária (ver, por ex., J. Med. Chem., 2005, 48, 6597-6606), polaquiúria; doença de movimento e bradicardia sinusal induzida pelo nervo vago.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a um sal preparado a partir de uma base ou ácido que é aceitável para administração a um doente, tal como um mamífero. Tais sais podem ser derivados de bases farmaceuticamente aceitáveis inorgânicas ou orgânicas e de ácidos farmaceuticamente aceitáveis inorgânicos ou orgânicos.

Os sais derivados de ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluem ácido acético, benzenossulfónico, benzóico, canforsulfónico, cítrico, etanossulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, fluorídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfónico, mícico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfónico, xinafóico (ácido 1-hidroxí-2-naftóico), napadissílico (ácido 1,5-naftalenodissulfónico), trifenilacético e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais derivados dos ácidos fórmico, fumárico, bromídrico, clorídrico, fluorídrico, acético, sulfúrico, metanossulfónico, xinafóico, tartárico, maleico, succínico e napadisílico.

Os sais derivados de bases inorgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de alumínio, amónio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganoso, potássio, sódio, zinco e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amónio, cálcio, magnésio, potássio e sódio.

Os sais derivados de bases orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de amins primárias, secundárias e terciárias, incluindo amins substituídas, amins cíclicas, amins que ocorrem naturalmente e semelhantes, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e semelhantes.

O termo "solvato" refere-se a um complexo ou agregado formado por uma ou mais moléculas de um soluto, isto é, um composto do invento ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e uma ou mais moléculas de um solvente. Tais solvatos são tipicamente sólidos cristalinos com uma razão molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Os solventes representativos incluem, a título de exemplo, água, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, e semelhantes. Quando o solvente é água, o solvato formado é um hidrato.

Tal como aqui utilizado, o termo solvato significa um composto que inclui adicionalmente uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de solvente, tal como água, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, ou outros semelhantes, ligados por forças intermoleculares não covalentes. Quando o solvente é água, o termo hidrato é utilizado em vez de solvato.

Tal como aqui utilizado, o termo derivado deuterado abrange compostos do invento em que, numa posição específica, pelo menos um átomo de hidrogénio está substituído por deutério. Deutério (D ou  $^2\text{H}$ ) é um isótopo estável do

hidrogénio que está presente numa abundância natural de 0,015% molar.

A permuta de hidrogénio por deutério (incorporação de deutério) é uma reação química em que um átomo de hidrogénio ligado covalentemente é substituído por um átomo de deutério. A referida reação de permuta (incorporação) pode ser total ou parcial.

Tipicamente, um derivado deuterado de um composto do presente invento tem um fator de enriquecimento isotópico (razão entre a abundância isotópica e a abundância natural daquele isótopo, ou seja, a percentagem de incorporação de deutério numa determinada posição na molécula, no lugar de hidrogénio) para cada deutério presente num local designado como o potencial local de deuteração no composto de pelo menos 3500 (52,5% de incorporação de deutério).

Numa forma de realização preferida, o fator de enriquecimento isotópico é de pelo menos 5000 (75% de deutério). Numa forma de realização mais preferida, o fator de enriquecimento isotópico é de pelo menos 6333,3 (95% de incorporação de deutério). Numa forma de realização ainda mais preferida, o fator de enriquecimento isotópico é de pelo menos 6633,3 (99,5% de incorporação de deutério). Entende-se que o fator de enriquecimento isotópico de cada deutério presente num local designado como local de deuteração é independente dos outros locais de deuteração.

O fator de enriquecimento isotópico pode ser determinado através de métodos analíticos convencionais conhecidos por uma pessoa competente na matéria, incluindo espectrometria de massa (EM) e ressonância magnética nuclear (RMN).

O termo "grupo protetor de amino" refere-se a um grupo de proteção adequado para a prevenção de reações indesejáveis no azoto amino. Grupos protetores de amino representativos incluem, mas não estão limitados a, formilo; grupos acilo, por exemplo grupos alcanoílo, tais como acetilo; grupos alcoxycarbonilo, tais como terc-butoxycarbonilo (Boc); grupos arilmetoxycarbonilo, tais como benziloxycarbonilo (Cbz) e 9-fluorenilmtoxycarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tais como

benzilo (Bn), tritilo (Tr) e 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tais como trimetilsililo (TMS) e terc-butildimetilsililo (TBS); e similares.

O termo "grupo protetor de hidroxil" refere-se a um grupo de proteção adequado para a prevenção de reações indesejadas num grupo hidroxil. Grupos protetores de hidroxil representativos incluem, mas não estão limitados a, grupos alquila, tais como metilo, etilo, e terc-butilo; grupos acila, por exemplo grupos alcanoila, tais como acetila; grupos arilmetila, tais como benzilo (Bn), p-metoxibenzilo (PMB), 9-fluorenilmetila (Fm) e difenilmetila (benzidril, DPM); grupos silila, tais como trimetilsililo (TMS) e terc-butildimetilsililo (TBS); e similares.

Os compostos do invento contêm pelo menos um centro quiral. Se estiver presente mais de um centro quiral, o invento inclui os diastereoisómeros individuais e misturas de diastereoisómeros nas quais cada diastereoisómero pode estar presente em quantidades iguais, ou as quais podem ser enriquecidas num ou mais diastereoisómeros individuais.

Tipicamente, X em conjunto com Y formam o grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ . Preferencialmente, X em conjunto com Y formam o grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

Tipicamente,  $R_1$  e  $R_2$  representam, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo metila; preferivelmente,  $R_1$  representa hidrogénio e  $R_2$  representa um grupo metila,  $R_1$  e  $R_2$  são ambos grupos metila, ou ambos,  $R_1$  e  $R_2$ , são átomos de hidrogénio.

Numa forma de realização particularmente preferida,  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio e  $R_2$  representa um grupo metila.

Tipicamente,  $R_3$  representa um grupo da fórmula ii), em que Z é um átomo de oxigénio e  $R^a$  é selecionado de entre um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil e um grupo metila.

Tipicamente,  $R_3$  representa um grupo da fórmula i) em que:

- $R^a$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil ou um grupo metil, de preferência  $R^a$  representa um grupo hidroxil,

- $R^b$  e  $R^c$  representam, independentemente, um grupo tienil, um grupo ciclopentil ou um grupo fenil; de preferência, um grupo tienil ou um grupo fenil; e mais preferencialmente, ambos,  $R^b$  e  $R^c$ , são grupos tienil.

Tipicamente,  $A_1$  e  $A_2$  representam, independentemente, um grupo alquileno  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com um ou dois grupos metil.

Tipicamente, L é selecionado de entre os grupos -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O-, em que, no caso de -NH(CO)O-, o átomo de azoto está ligado ao substituinte W e o átomo de oxigénio está ligado ao substituinte  $A_2$ . De preferência, L é selecionado de entre os grupos -O- e -NH(CO)-.

Para evitar dúvidas, o lado direito das unidades representadas como possíveis grupos L está ligado a  $A_2$ , e o lado esquerdo das mesmas está ligado a W.

Tipicamente, W representa um grupo fenileno opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um grupo metil, um grupo metoxil e um grupo ciano, o grupo fenileno é de preferência substituído com dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um grupo metil, um grupo metoxil e um grupo ciano. Numa forma de realização do presente invento, X em conjunto com Y formam um grupo -CH=CH- ou -CH<sub>2</sub>O-,  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metil,  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metil,  $R_3$  representa um grupo de fórmula (i), em que  $R^a$  representa um grupo hidroxil e  $R^b$  e  $R^c$  são selecionados independentemente de entre um grupo fenil, um grupo ciclopentil e um grupo tienil, ou  $R_3$  representa um grupo de fórmula (II), em que  $R^a$  representa um grupo metil e Z representa um átomo de oxigénio,  $A_1$  e  $A_2$  representam, independentemente, um grupo alquileno  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com um ou dois grupos metil, L é selecionado de entre uma ligação direta, grupos -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O- e W representa uma ligação direta ou um grupo fenileno

opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um átomo de flúor, um grupo metoxi e um grupo ciano. Preferencialmente, X em conjunto com Y formam um grupo -CH=CH-, R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogénio, R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, R<sub>3</sub> representa um grupo de fórmula (i), em que R<sup>a</sup> representa um grupo hidroxil e ambos, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup>, são um grupo tienilo, A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub> representam, independentemente, um grupo alquilenos C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído com um ou dois grupos metilo, L é selecionado de uma ligação direta, grupos -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O-, e W representa uma ligação direta ou um grupo fenileno opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um grupo metoxi e ciano. Mais preferivelmente, R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogénio, L é selecionado de entre os grupos -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O-, e W representa um grupo fenileno substituído com dois substituintes selecionados de entre átomos de cloro e grupos metilo, metoxi ou ciano.

Numa forma de realização preferida, X em conjunto com Y formam um grupo -CH=CH-, R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogénio, R<sub>2</sub> representa um grupo metilo, R<sub>3</sub> representa um grupo de fórmula (i), em que R<sup>a</sup> representa um grupo hidroxil e ambos, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup>, são um grupo tienilo, A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub> representam, independentemente, um grupo alquilenos C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído com um ou dois grupos metilo, L é selecionado de entre os grupos -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O-, e W representa um grupo fenileno substituído com dois substituintes selecionados de entre átomos de cloro e grupos metilo, metoxi ou ciano.

Compostos individuais particulares do invento incluem:

ácido fórmico - hidroxil(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(9-{[(2R)-2-hidroxil-2-(8-hidroxil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}nonil)(metil)amino]ciclo-hexilo (2:1);

ácido fórmico - hidroxil(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[4-(2-{[(2R)-2-hidroxil-2-(8-hidroxil-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxil]etil}(metil)-amino]ciclo-hexilo (1:1);

ácido fórmico - hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[4-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]fenoxi]propil](metil)-  
amino]ciclo-hexilo (1:1);

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[2-[4-(6-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino)hexil]oxi]etil](metil)-  
amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[4-(6-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino)hexil]oxi]propil](metil)-  
amino]ciclo-hexilo;

ácido fórmico - hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[4-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]propil](metil)-  
amino]ciclo-hexilo (1:1);

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[2-[4-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]-amino)metil]fenoxi]etil](metil)-  
amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[4-(2-[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino)propil]fenoxi]propil](metil)-  
amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
((3-(2-Cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-  
oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
((3-(2-Cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)fenilamino)-3-  
oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[2-Cloro-4-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-

hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]-propil} (metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[[2-Cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino]-carbonil]oxi]etil] (metil)amino]ciclo-hexilo;

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo;

fluridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-3-oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[2-cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)-(metil)amino]ciclo-hexilo;

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-fluoro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2,5-difluoro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-3-oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-fluoro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-3-

oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[ (3-{ [2-cloro-4-(2-{ [(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-  
di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-metoxifenil]amino}-  
3-oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[ {3-[2-cloro-4-(2-{ [(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-metoxifenoxi]propil}-  
(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[ {2-[ ( { [2-ciano-4-( { [(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-  
di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-  
carbonil)oxi]etil} (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[ {2-[ ( { [2,5-difluoro-4-( { [(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-  
1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-  
carbonil)oxi]etil} (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-[ (3-{ [2-cloro-4-  
( { [(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-  
il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-2,2-dimetil-3-  
oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[ {4-[2-cloro-4-( { [(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]butil}-  
(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-[ {2-[ ( { [2-cloro-  
4-( { [(2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-1,4-  
benzoxazin-8-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-  
carbonil)oxi]-etil} (metil)amino]ciclo-hexilo;

9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[ (9-{ [(2R)-  
2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]-  
amino}nonil) (metil)amino]ciclo-hexilo;

(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de *trans*-4-[ {2-

[({[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo; e

(2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[{2-[({[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo.

São de particular interesse os seguintes compostos:

ácido fórmico - hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{9-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}nonil)(metil)amino]ciclo-hexilo (2:1);

ácido fórmico - hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{3-[4-(2-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxi]propil}(metil)-amino]ciclo-hexilo (1:1);

fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{3-[4-(6-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]-amino}hexil)oxi]propil}(metil)-amino]ciclo-hexilo;

ácido fórmico - hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{3-[4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo (1:1);

fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-Cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{3-[2-Cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo;

hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[3-([2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-

il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo;

hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)(metil)-amino]-ciclo-hexilo;

hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-fluoro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]-ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-4-(2-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]-ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[2-cloro-4-(2-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-metoxifenoxi]-propil}(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[(2-{[2-ciano-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[4-[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]butil)-(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[(2-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-carbonil)oxi]etil}-(metil)amino]ciclo-hexilo];e

(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de *trans*-4-[[2-[(2-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo.

Numa forma de realização do presente invento, a composição farmacêutica compreende ainda uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais outros agentes terapêuticos, em particular um ou mais medicamentos selecionados do grupo constituído por corticosteroides e inibidores da PDE4,

Também numa forma de realização do presente invento, a composição farmacêutica é formulada para administração por inalação.

Os compostos do presente invento tal como atrás definidos também podem ser combinados com um ou mais outros agentes terapêuticos, em particular um ou mais medicamentos selecionados do grupo constituído por corticosteroides e inibidores da PDE4,

Os compostos de fórmula (I) de acordo com o presente invento podem ser utilizados no tratamento de uma condição patológica ou doença associada com ambas as atividades, do receptor adrenérgico  $\beta_2$  e dos recetores muscarínicos, tal como uma doença pulmonar. Em particular, a doença pulmonar é asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica.

A condição patológica ou doença também pode ser sujeita, dentro do âmbito do presente invento, ao tratamento de uma doença ou condição selecionada do grupo constituído por glaucoma, distúrbios neurológicos, distúrbios cardíacos, inflamação, distúrbios urológicos, tais como incontinência urinária, e distúrbios gastrointestinais, tais como síndrome do intestino irritável e colite espástica

Os compostos da fórmula (I) de acordo com o presente invento podem ser utilizados no fabrico de um medicamento para o tratamento de um estado patológico ou doença associados com uma ou ambas as atividades, do receptor adrenérgico  $\beta_2$  e do recetore muscarínico, tais como uma doença pulmonar, em particular asma ou doença pulmonar crónica obstrutiva, glaucoma, distúrbios neurológicos, distúrbios cardíacos, inflamação, distúrbios urológicos e distúrbios gastrointestinais.

Os compostos do invento podem ser utilizados num método de tratamento destas doenças, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica que inclui agonistas do receptor adrenérgico  $\beta 2$  e antagonistas do recetor muscarínico de acordo com o presente invento. O método compreende ainda a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais outro agente terapêutico selecionado do grupo constituído por um corticosteroide e um inibidor da PDE4,

Os compostos do invento podem ser utilizados num método de modulação da atividade de um recetor adrenérgico  $\beta 2$  e/ou M3, o referido método compreendendo a estimulação de um recetor adrenérgico  $\beta 2$  e/ou o bloqueio de um recetor M3 com uma quantidade moduladora dos compostos de fórmula (I).

#### **PROCEDIMENTOS GERAIS DE SÍNTESE**

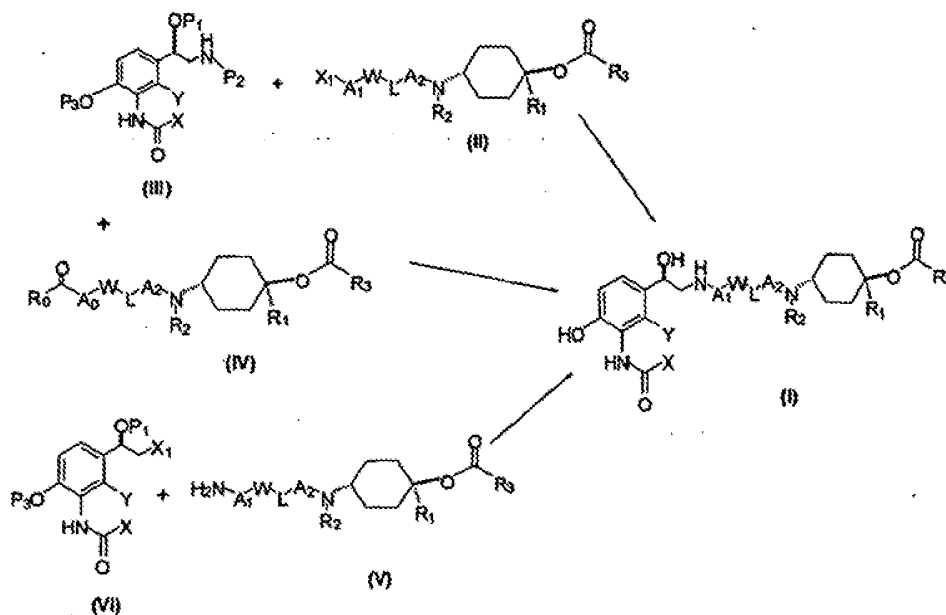
Os compostos do invento podem ser preparados utilizando os métodos e procedimentos aqui descritos, ou utilizando métodos e procedimentos semelhantes. Será reconhecido que, quando as condições de processo típicas ou preferidas (i.e., temperaturas de reação, tempos, razões molares dos reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processo também podem ser usadas, salvo indicação em contrário. As condições reacionais óptimas podem variar com os específicos reagentes ou solventes utilizados, e tais condições podem ser determinadas por um perito na especialidade através de procedimentos de optimização de rotina.

Além disso, como será evidente para os peritos na especialidade, poderão ser necessários grupos de proteção convencionais para evitar que determinados grupos funcionais sofram reações indesejáveis. A escolha de um grupo protetor adequado para um determinado grupo funcional, bem como as condições adequadas de proteção e desproteção, são bem conhecidas na arte. Por exemplo, inúmeros grupos protetores, bem como a sua introdução e remoção estão descritos em T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3,<sup>a</sup> Edição, Wiley, Nova Iorque, 1999, e nas referências aí citadas.

Processos para a preparação dos compostos do invento são proporcionados como outras formas de realização do invento e são ilustrados pelos procedimentos a seguir.

Uma das vias mais convenientes de preparação de compostos de fórmula (I) está representada no Esquema 1,

### Esquema 1



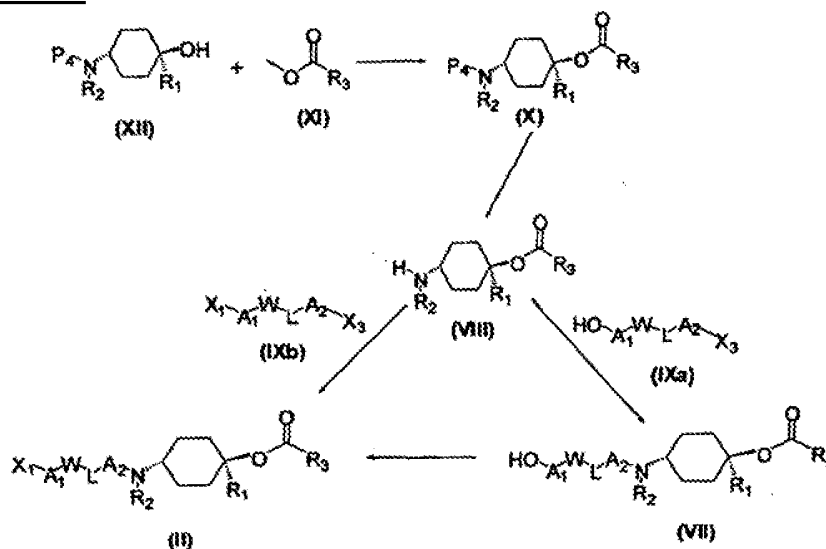
Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados por reação de intermediários da fórmula (II), em que  $\text{X}_1$  representa um grupo de saída, tal como um átomo de halogéneo ou um éster ativo como mesilato ou tosilato, com intermediários da fórmula (III), em que  $\text{P}_1$  e  $\text{P}_3$  representam, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo protetor de hidroxil, tal como um éter silílico ou benzílico, e  $\text{P}_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protetor de amino, tal como, por exemplo, um grupo benzilo. Esta reação é melhor efetuada num solvente polar aprótico, tal como DMF, 1-metil-2-pirrolidona ou DMSO, numa gama de temperaturas entre a temperatura ambiente e 200 °C, na presença de um eliminador de ácido, tal como hidrogenocarbonato de sódio ou uma amina terciária.

Alternativamente, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por reação de intermediários da fórmula (V) com

intermediários da fórmula (VI), em que  $X_1$ ,  $P_1$  e  $P_3$  têm o mesmo significado como descrito atrás, seguindo o mesmo procedimento sintético descrito anteriormente; e, subsequentemente, remoção de qualquer grupo protetor presente no intermediário para se obter um composto de fórmula (I). Tais processos de desproteção envolvem, por exemplo, um processo de dessililação, usando trifluoridrato de trietilamina, TBAF, cloreto de hidrogénio ou outros reagentes ácidos, num solvente inerte como THF, numa gama de temperaturas entre 0 °C e 50 °C. A desproteção pode também ser levada a cabo por um processo de desbenzilação, por exemplo, por hidrogenação do composto na presença de um catalisador como paládio sobre carvão, num solvente inerte como etanol ou THF, ou numa mistura de solventes. Esta reação é tipicamente realizada a uma pressão de hidrogénio entre 10 e 60 psi e numa gama de temperaturas entre a temperatura ambiente e 50 °C.

Noutra forma alternativa, os compostos de fórmula (I) podem também ser preparados por reação de intermediários de fórmula (IV), na qual  $A_0$  representa um grupo que, juntamente com o metileno adjacente recém-formado, proporciona o grupo  $A_1$ , sendo  $R_0$  um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$ , com intermediários de fórmula (III). Esta reação é melhor levada a cabo num solvente ou mistura de solventes, tais como THF, metanol, diclorometano ou DMSO, a uma temperatura entre 0 °C e 60 °C, usando um hidreto tal como boro-hidreto de sódio ou triacetoxiboro-hidreto de sódio como agente de redução.

Os intermediários de fórmula (II) podem ser preparados a partir de materiais de partida e reagentes disponíveis comercialmente, utilizando procedimentos bem conhecidos tal como ilustrado no Esquema 2.

**Esquema 2**

Os intermediários de fórmula (II) podem ser preparados a partir de derivados de álcool de fórmula (VII), por acilação com halogenetos de sulfonilo e na presença de um eliminador de ácido, ou por halogenação com uma variedade de agentes de halogenação.

Os intermediários de fórmula (VII) podem ser preparados por alquilação direta de uma amina de fórmula (VIII) com o correspondente fragmento de alquilação (IXa), em que X<sub>3</sub> representa um grupo de saída, tal como um átomo de halogéneo ou um éster ativo como mesilato ou tosilato, na presença de um eliminador de ácido, tal como uma amina terciária. Alternativamente, os intermediários de fórmula (II) podem ser obtidos diretamente a partir de intermediários de fórmula (VIII) e intermediários (IXb), em que X<sub>1</sub> e X<sub>3</sub> são tal como previamente revelado.

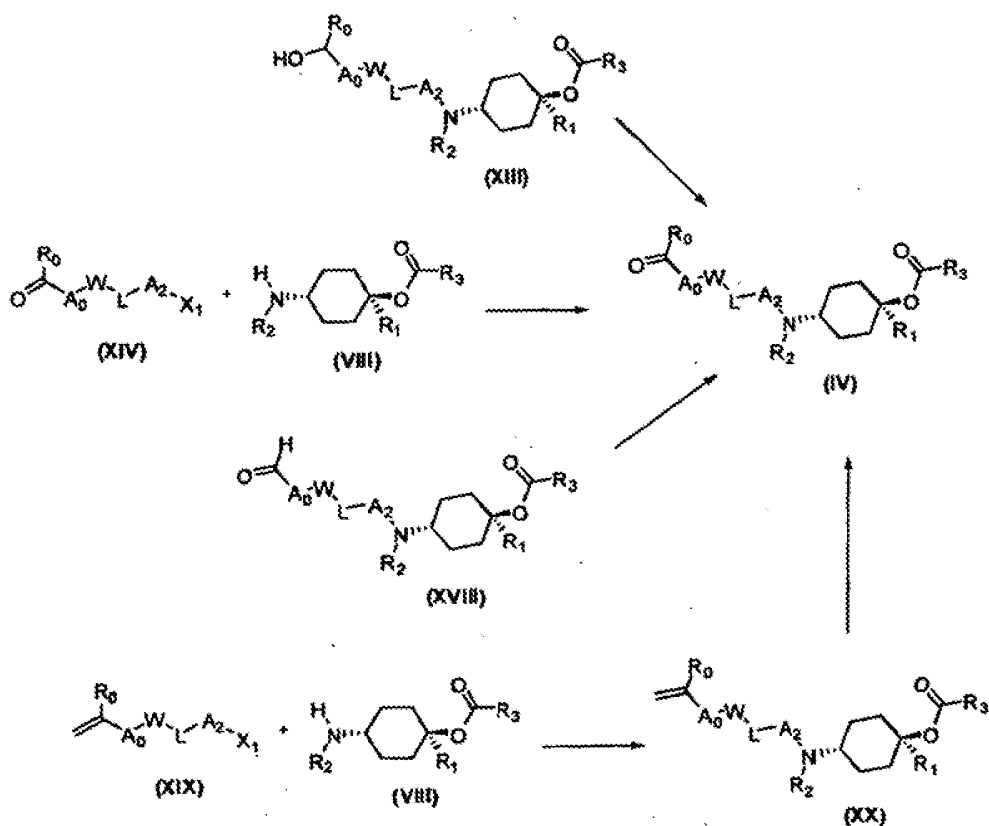
Os derivados de amino-éster de fórmula (VIII) podem ser preparados por desproteção de compostos de fórmula (X), na qual P<sub>4</sub> representa um grupo protetor, por exemplo, através da remoção do grupo terc-butoxicarbonilo (BOC) na presença de um meio ácido como cloreto de hidrogénio em THF.

Os intermediários de fórmula (X) são melhor preparados por um processo de transesterificação a partir de derivados de aminoálcool de fórmula (XII) e derivados de ésteres de

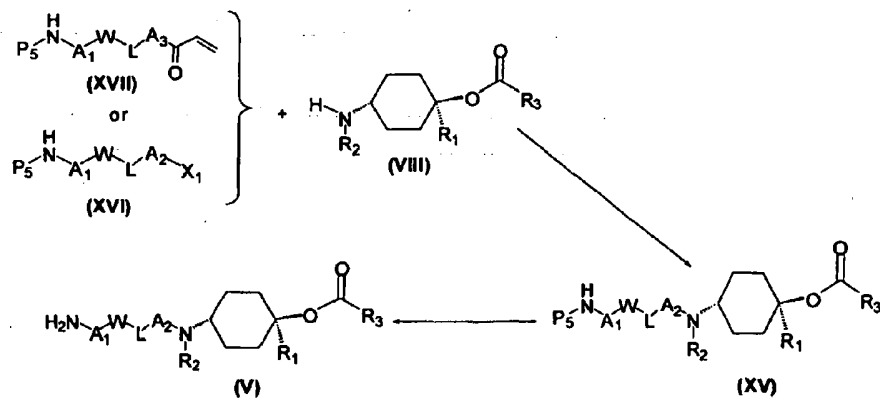
metilo de fórmula (XI) conhecidos da literatura, tipicamente na presença de uma base como hidreto de sódio, e deslocando o equilíbrio por destilação de um solvente como o tolueno.

Os intermediários de fórmula (III) estão vastamente descritos na literatura (ver, por exemplo, US2004242622, Exemplo 6; WO2008149110, Intermediário 65; US2007249674, Exemplo 3B), e podem ser preparados seguindo o mesmo procedimento sintético aí descrito.

Os intermediários de fórmula (IV) podem ser preparados quer por oxidação de intermediários de fórmula (XIII) com um agente oxidante, tal como dióxido de manganês ou um reagente de Dess-Martin, quer por alquilação direta de um intermediário de fórmula (VIII) com um agente de alquilação de fórmula (XIV), na presença de um eliminador de ácido. Os compostos (IV) podem também ser obtidos por homologação de aldeídos (XVIII), por reação com metoximetiltrifenilfosfina, na presença de uma base tal como bis(trimetilsilil)amida de lítio e subsequente hidrólise ácida do éter enólico intermediário, quer por oxidação de derivados de vinilo (XX), preparados por sua vez por alquilação de (VIII) com intermediários (XIX). Esta oxidação pode ser realizada com uma variedade de agentes, tais como tetróxido de ósmio na presença de N-óxido de metilmorfolina.

**Esquema 3**

Os intermediários de fórmula (V) podem ser preparados a partir dos seus homólogos (XV) protegidos em N, por um específico processo de desproteção, tal como o tratamento do derivado N-BOC com um meio ácido como cloreto de hidrogénio em THF.

**Esquema 4**

Os intermediários de fórmula (XV) são por sua vez

preparados a partir de intermediários de fórmula (VIII) por procedimentos bem conhecidos na especialidade, tais como procedimentos de alquilação com intermediários de fórmula (XVI) e na presença de um eliminador de ácido tal como uma amina terciária, ou com intermediários de fórmula (XVII), na qual A<sub>3</sub> mais os 3 átomos adicionais de carbono adjacentes dão origem a A<sub>2</sub>,

### EXEMPLOS

**Geral.** Os reagentes, materiais de partida e solventes foram adquiridos de fornecedores comerciais e utilizados tal como recebidos. Concentração refere-se a evaporação sob vácuo usando um evaporador rotativo Büchi. Os produtos de reação foram purificados, quando necessário, por cromatografia *flash* em gel de sílica (40-63 µm) com o sistema de solventes indicado ou utilizando condições de HPLC preparativa (ver descrição a seguir dos dois sistemas utilizados). Os dados espectroscópicos foram registados num espectrómetro Varian Gemini 300, HPLC-MS foram realizadas num instrumento Gilson equipado com uma bomba de pistão Gilson 321, um desgaseificador a vácuo Gilson 864, um manuseador de líquidos Gilson 215, um módulo de injeção Gilson 189, um Gilson ValveMate 7000, um divisor de 1/1000, uma bomba para adição complementar Gilson 307, um detetor de diodos Gilson 170 e um detetor Thermoquest Finnigan AQA.

#### Sistema de HPLC 1:

Uma coluna C-18 de fase reversa de sílica da Merck, água/acetonitrilo como eluentes [0,1% v/v de formato de amónio tamponado], utilizando um gradiente de 0% a 100%.

#### Sistema de HPLC 2:

Uma coluna C-18 de fase reversa de sílica da Merck, água/acetonitrilo (sem tampão) como eluentes a um gradiente de 0% a 100%.

#### Intermediário 1

##### (*trans*-4-hidroxíciclo-hexil)carbamato de terc-butilo

A uma solução de (1R,4R)-4-aminociclo-hexanol (15 g, 0,13 mole) em acetonitrilo (240 ml) foi adicionado, em porções, dicarbonato de di-terc-butilo (31,2 g, 0,14 mole). A

mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O precipitado obtido foi lavado com hexano/acetato de etilo (3:1) e hexano, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (83%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 1,17 (s. lg., 2 H) 1,44 (s. lg., 9 H) 1,32-1,40 (m, 2 H) 1,99 (s. lg., 4 H) 3,44 (s. lg., 1 H) 3,61 (s. lg., 1 H) 4,38 (s. lg., 1 H)

### **Intermediário 2**

#### ***trans*-4-(metilamino)ciclo-hexanol**

A uma mistura de hidreto de alumínio e lítio (9 g, 0,23 mole) em tetra-hidrofurano (425 ml) foi adicionado lentamente (*trans*-4-hidroxíciclo-hexil)carbamato de terc-butilo (Intermediário 1, 10 g, 0,046 mole). A mistura foi submetida a refluxo durante a noite. Após arrefecimento da mistura até à temperatura ambiente, 9 ml de água, 9 ml de uma solução de NaOH 4N e 18 ml de água foram cuidadosa e sucessivamente adicionados. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi dissolvido com clorofórmio e seco com sulfato de magnésio. O filtrado foi evaporado até à secura e coevaporado com hexano, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (89%). Este intermediário está também descrito em JMC, 1987, 30 (2), P313.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 1,04-1,20 (m, 2 H) 1,25-1,40 (m, 2 H) 1,97 (s. lg., 4 H) 2,27-2,40 (m, 1 H) 3,57-3,70 (m, 1 H)

### **Intermediário 3**

#### **(*trans*-4-hidroxíciclo-hexil)metilcarbamato de terc-butilo**

A uma solução de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexanol (Intermediário 2, 5,3 g, 0,04 mole) em acetonitrilo (92 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butilo em porções, (9,9 g, 0,04 mole). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica, efetuando-se a eluição com uma mistura de clorofórmio/metanol (de 75:1 a 4:1)) e obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um óleo incolor (87%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*)  $\delta$  ppm 1,34-1,43 (m, 2 H) 1,46

(s, 9 H) 1,49-1,57 (m, 2 H) 1,70 (d, J=9,89 Hz, 2 H) 2,03 (s. lg., 3 H) 2,71 (s. lg., 3 H) 3,57 (s. lg., 1 H)

#### **Intermediário 4**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(terc-butoxi-carbonil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de metilo (5,8 g, 0,02 mole) (preparado de acordo com a Acta Chemica Scandinavica 24 (1970) 1590-1596) em tolueno anidro (95 ml) foi adicionado primeiro uma solução de (*trans*-4-hidroxíciclo-hexil)metilcarbamato de terc-butilo (Intermediário 3; 6 g, 0,02 mole) em tolueno anidro (95 ml) e depois hidreto de sódio (60%, 0,45 g, 0,01 mole). Após alguns minutos, a mistura foi aquecida a 155 °C e o solvente foi destilado enquanto era simultaneamente substituído. Este procedimento foi realizado durante 1 hora e meia. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com éter (300 ml). A fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio a 4% (2 x 200 ml) e com salmoura, seca, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido amarelo (69%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 452 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 5**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 4; 8,1 g, 0,01 mole) em dioxano (13,5 ml) foi adicionado cloreto de hidrogénio 4M em dioxano (27 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O precipitado obtido foi filtrado e lavado com éter. O produto bruto foi dissolvido em água e carbonato de potássio foi adicionado até pH = 8-9. O produto foi extraído com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e evaporada até à secura, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido branco (78%).

EMBR (m/z): 352 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,14-1,30 (m, 2 H)

1,42-1,57 (m, 2 H) 1,88-2,11 (m, 4 H) 2,36-2,48 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,82-4,95 (m, 1 H) 6,94-7,00 (m, 2 H) 7,14-7,19 (m, 2 H) 7,25-7,30 (m, 2 H)  
EMBR (m/z):352 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 6**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(9-bromononil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)-ciclo-hexilo (Intermediário 5, 0,5 g, 0,001 mole), 1,9-dibromononano (2,9 ml, 0,01 mole) e trietilamina (0,44 ml, 0,003 mole) foram misturados em conjunto sob atmosfera de azoto e agitados a 70 °C durante 94 horas. A mistura reacional foi evaporada e purificada por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (de 100 a 4:1), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um óleo castanho (55%).

EMBR (m/z):556, 558 (1Br) (M, M+2)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 7**

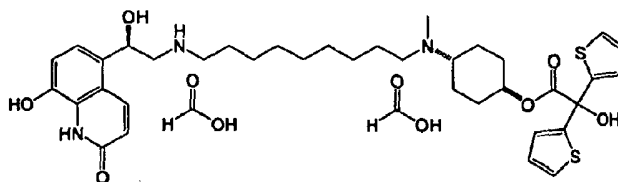
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(9-[[ (2R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}nonil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**

Uma mistura de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(9-bromononil)-(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 6; 0,44 g, 0,79 mmole), 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,26 g, 0,79 mmole) e bicarbonato de sódio (0,08 g, 0,95 mmole) em dimetilacetamida (9 ml) foi agitada durante a noite a 60 °C. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi submetido a partição entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca, filtrada e evaporada, obtendo-se um produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (de 15:1 a 4:1), obtendo-se o composto do título na forma de um óleo amarelo (25%).

EMBR (m/z):811 (M+1)<sup>+</sup>

**EXEMPLO 1**

**Formiato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(9-[[ (2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]-amino}nonil) (metil)amino]ciclo-hexilo (2:1)**



A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(9-[[ (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}nonil) (metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 7; 0,8 g, 0,13 mmole) em tetra-hidrofurano (5,1 ml) adicionou-se trifluoridrato de trietilamina (0,14 ml, 0,89 mmole) sob atmosfera de azoto. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A reação em bruto foi diluída com cloreto de metileno e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio e salmoura, seca, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 1), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido incolor (61%).

EMBR (m/z): 696 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,24 (s, 10 H) 1,36 (s. lg., 6 H) 1,53 (s. lg., 4 H) 1,71 (s. lg., 2 H) 1,92 (s. lg., 2 H) 2,14 (s, 3 H) 2,31-2,46 (m, 4 H) 2,69-2,80 (m, 2 H) 2,81-2,94 (m, 2 H) 5,23 (dd, J=8,79, 3,71 Hz, 1 H) 6,51 (d, J=10,16 Hz, 1 H) 6,95-7,00 (m, 3 H) 7,07 (dd, J=3,71, 1,37 Hz, 2 H) 7,09 (d, J=8,21 Hz, 1 H) 7,46 (dd, J=5,08, 1,17 Hz, 2 H) 8,19 (d, J=9,77 Hz, 1 H) 8,39 (s. lg., 2 H, x2HCOOH)

**Intermediário 8****2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]etanol**

A uma solução de 4-(2-hidroxi)etilfenol (5 g, 0,035 mole) em acetona (50 ml) foi adicionado 1,2-dibromoetano (15,6 ml, 1,3 mole) e carbonato de potássio (13 g, 0,09 mole). A mistura foi agitada a 80 °C durante 48 horas. Os sais foram removidos por filtração e a mistura foi evaporada. O produto bruto obtido foi submetido a partição entre acetato

de etilo/água. A fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 2N, água e salmoura, seca, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (73%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z):246(M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 9**

**hidroxil-(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (57%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 0,35 g, 0,001 mole), 2-[4-(2-bromoetoxi)fenil]etanol (Intermediário 8; 0,36 g, 0,0015 mole) e trietilamina (0,27 ml, 0,002 mole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6, seguido de cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (de 75:1 para 25:1).

EMBR (m/z):516(M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 10**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-{metil[2-(4-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}fenoxi)etil]amino}ciclo-hexilo**

A uma mistura de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 9; 0,22 g, 0,44 mmole) em clorofórmio (3 ml) e trietilamina (0,09 ml, 0,66 mmole) foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,03 ml, 0,5 mmole) a 0 °C durante 15 minutos e em seguida a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi diluída com clorofórmio, lavada com bicarbonato de sódio a 4%, água e salmoura, seca e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol a 50:1. O composto do título foi obtido na forma de um óleo amarelo (70%).

EMBR (m/z):594(M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 11**

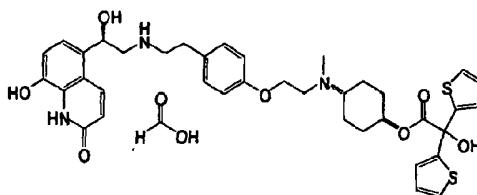
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{2-[4-(2-{[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxi]etil}(metil)-amino]ciclo-hexilo**

Obtido na forma de um óleo castanho (33%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-{metil[2-(4-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}fenoxi)etil]amino}ciclo-hexilo (Intermediário 10; 0,16 g, 0,27 mmole), 5-((1R)-2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,09 g, 0,27 mmole) e bicarbonato de sódio (0,03 g, 0,33 mmole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 7, sendo o produto bruto obtido utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 833 (M+1)<sup>+</sup>

**EXEMPLO 2**

**Formiato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{2-[4-(2-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo (1:1)**



Obtido na forma de um sólido branco (25%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[{2-[4-(2-{[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxi]etil}(metil)-amino]ciclo-hexilo (Intermediário 11, 0,25 g, 0,09 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,25 ml, 1,53 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 1).

EMBR (m/z): 717 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 12**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido na forma de um óleo incolor (41%) a partir de 2-(4-(3-bromopropoxi)fenil)etanol (preparado de acordo com o Intermediário 26 de WO2008096127) (1,1 g, 0,004 mole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 1 g, 0,003 mole) e trietilamina (0,78 ml, 0,005 mole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol 15:1, EMBR (m/z):530 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 13**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-{metil[3-(4-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}fenoxi)propil]amino}ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (83%) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 12; 0,63 g, 0,001 mole), trietilamina (0,14 ml, 0,001 mole) e cloreto de metanossulfonilo (0,1 ml, 0,001 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 10 (tempo de reação: 3 horas), seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (de 50:1 para 15:1). EMBR (m/z):530 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 14**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{3-[4-(2-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo**

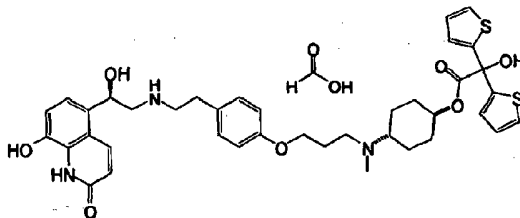
Obtido na forma de um óleo castanho (25%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-{metil[3-(4-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}fenoxi)propil]amino}ciclo-hexilo (Intermediário 13; 0,6 g, 0,9 mmole), 5-((1R)-2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-

ona (preparada de acordo com Preparação 8 de US20060035931) (0,3 g, 0,9 mmole) e bicarbonato de sódio (0,1 g, 1,2 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 7 (tempo de reação: 32 horas). O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 847 (M+1)<sup>+</sup>

### EXEMPLO 3

**Formiato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-(2-[[ (2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo (1:1)**



Obtido sob a forma de um sólido branco (27%) a partir de de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-(2-[[ (2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 14; 0,87 g, 0,25 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,84 ml, 5,19 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 1) e liofilização.

EMBR (m/z): 742 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,29 (s. lg., 4 H) 1,64 (s. lg., 2 H) 1,72 (s. lg., 2 H) 1,85 (s. lg., 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,11 (s. lg., 2 H) 2,33 (s. lg., 1 H) 2,63 (s. lg., 2 H) 2,73 (s. lg., 3 H) 3,86 (s. lg., 2 H) 4,62 (s. lg., 2 H) 5,02 (s. lg., 1 H) 6,44 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,76 (s. lg., 3 H) 6,83-6,95 (m, 3 H) 6,95-7,07 (m, 4 H) 7,40 (s. lg., 2 H) 8,09 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H, HCOOH)

### Intermediário 15

**13,13,14,14-tetrametil-1-fenil-2,5,12-trioxa-13-silapentadecano**

A uma mistura de 2-(benxiloxi)etanol (1,8 ml, 0,01 mole), (6-bromo-hexiloxi)(terc-butil)dimetilsilano (7,18 ml, 0,02 mole) e brometo de tetrabutílamónio (0,23 g, 0,71 mmole), foi adicionado, gota a gota, hidróxido de sódio (32% p/v, 9,6 ml, 0,07 mole). A mistura foi agitada vigorosamente durante a noite, a 70 °C. Água (200 ml) foi adicionada à mistura e o produto bruto foi extraído com hexano (2 x 100 ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas, filtradas e evaporadas até à secura. O óleo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (de 50:1 a 5:1), obtendo-se o composto do título na forma de um óleo incolor (85%).

EMBR (m/z): 367 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 16**

##### **2-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}hexil)oxi]etanol**

A uma solução de 13,13,14,14-tetrametil-1-fenil-2,5,12-trioxa-13-silapentadecano (Intermediário 15; 3,1 g, 0,008 mole) em metanol (74 ml) foi adicionado paládio sobre carvão (10%, 0,3 g). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e sob atmosfera de hidrogénio (pressão de balão). O catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se um produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (de 9:1 para 4:1), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um óleo incolor (77%).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 0,02 (s, 3H) 0,85 (s, 9 H) 1,31 (ddd, J=7,35, 3,98, 3,78 Hz, 4 H) 1,42-1,57 (m, 2 H) 1,97 (t, J=6,18 Hz, 2 H) 3,43 (t, J=6,59 Hz, 2 H) 3,46-3,51 (m, 2 H) 3,56 (t, J=6,45 Hz, 2 H) 3,68 (dt, J=5,84, 4,64 Hz, 2 H)

#### **Intermediário 17**

##### **Metanossulfonato de 2-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]-oxi}hexil)oxi]etilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (92%) a partir de 2-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}hexil)oxi]etanol (Intermediário 16; 2 g, 0,007 mole), trietilamina (3,52 ml,

0,02 mole) e cloreto de metanossulfonilo (1,2 ml, 0,01 mole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 10, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (de 5:1 a 3:1)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d)  $\delta$  ppm 0,05 (s, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,30- 1,42 (m, 4 H) 1,58 (s. lg., 4 H) 3,06 (s, 3 H) 3,48 (t,  $J=6,59$  Hz, 2 H) 3,60 (t,  $J=6,45$  Hz, 2 H) 3,69 (d,  $J=4,67$  Hz, 2 H) 4,37 (d,  $J=4,39$  Hz, 2 H)

### **Intermediário 18**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]hexil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (31%) a partir de metanossulfonato de 2-[(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]hexil)oxi]etil (Intermediário 17; 0,45 g, 1,28 mmole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5, 0,3 g, 0,85 mmole) e trietilamina (0,2 ml, 1,71 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (de 50/1 a 25/1).

EMBR (m/z): 610 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 19**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[(6-hidroxi-hexil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[(6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]hexil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 18; 0,1 g, 0,28 mmole) em tetra-hidrofurano (2,4 ml) foi adicionado ácido clorídrico (1 M, 1,13 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e o produto bruto foi extraído com acetato de etilo, seco, filtrado e evaporado até à secura. O composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (85%).

EMBR (m/z): 496 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 20**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-{metil[2-({6-[(metilsulfonil)oxi]hexil}oxi)etil]amino}ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (88%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[(6-hidroxi-hexil)oxi]etil]-(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 19; 0,1 g, 0,31 mmole), trietilamina (0,09 ml, 0,64 mmole) e cloreto de metanossulfonilo (0,042 ml, 0,54 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 10, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (de 50:1 a 25:1).

EMBR (m/z): 574 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 21**

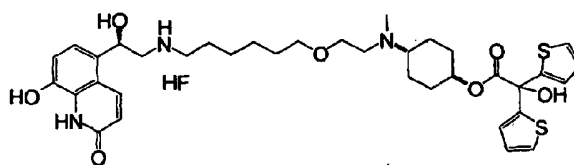
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[ (12R)-12-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)-14,14,15,15-tetrametil-3,13-dioxa-10-aza-14-sila-hexadec-1-il] (metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo castanho (16%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-{metil[2-({6-[(metilsulfonil)oxi]hexil}oxi)etil]-amino}ciclo-hexilo (Intermediário 20; 0,16 g, 0,28 mmole), 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,09 g, 0,28 mmole) e bicarbonato de sódio (0,029 g, 0,35 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 7, o produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 811 (M+1)<sup>+</sup>

**EXEMPLO 4**

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[(6-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)-etil]amino}hexil)oxi]etil] (metil)amino]ciclo-hexilo**



Obtido sob a forma de um sólido branco (39%) de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[[(12R)-12-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)-14,14,15,15-tetrametil-3,13-dioxa-10-aza-14-sila-hexadec-1-il] (metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 20, 0,24 g, 0,05 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,25 ml, 1,53 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2) e liofilização.

EMBR (m/z): 699(M+1)<sup>+</sup>

#### Intermediário 22

##### 14,14,15,15-tetrametil-1-fenil-2,6,13-trioxa-14-sila-hexadecano

Obtido sob a forma de um óleo incolor (67%) a partir de 3-(benziloxi)propan-1-ol (2 ml, 0,01 mole), (6-bromohexiloxi)(terc-butil)dimetilsilano (7,1 ml, 0,02 mole), brometo de tetrabutilamônio (0,24 g, 0,0007 mole) e hidróxido de sódio (32% p/v, 9,5 ml) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 15, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo 10:1.

EMBR (m/z): 381(M+1)<sup>+</sup>

#### Intermediário 23

##### 3-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}hexil)oxi]propan-1-ol

Obtido sob a forma de um óleo incolor (95%) a partir 14,14,15,15-tetrametil-1-fenil-2,6,13-trioxa-14-sila-hexadecano (Intermediário 22; 3,3 g, 0,008 mole) e paládio sobre carvão (10 %, 0,3 g) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 16, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo 7/1.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 0,01 (s, 6 H) 0,85 (s, 9 H) 1,26 - 1,35 (m, 4 H) 1,42 - 1,59 (m, 4 H) 1,80 (d,

$J=5,49$  Hz, 2 H) 3,38 (t,  $J=6,59$  Hz, 2 H) 3,52 - 3,61 (m, 4 H) 3,69 - 3,78 (m, 2 H)

#### **Intermediário 24**

**Metanossulfonato de 3-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-hexil)oxi]propilo**

Obtido sob a forma de um óleo (94%) a partir de 3-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}hexil)oxi]propan-1-ol (Intermediário 23; 1 g, 0,003 mole), trietilamina (1,7 ml, 0,01 mmole) e cloreto de metanossulfonilo (0,29 ml, 0,003 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 10, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (de 100% a 50%).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO- $d$ )  $\delta$  ppm 0,01 (s, 6 H) 0,85 (s. lg., 9 H) 1,31 (s. lg., 4 H) 1,43 - 1,59 (m, 4 H) 1,97 (s. lg., 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,38 (s. lg., 3 H) 3,48 (s. lg., 2 H) 3,57 (s. lg., 2 H) 4,31 (s. lg., 2 H).

#### **Intermediário 25**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}hexil)oxi]propil}(metil)amino)-ciclohexilo**

Obtido sob a forma de um óleo castanho (52%) a partir de metanossulfonato de 3-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}hexil)oxi]propilo (Intermediário 24; 0,74 g, 0,001 mole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermediário 5, 0,76 g, 0,002 mole) e trietilamina (0,6 ml, 0,004 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol 20/1.

EMBR (m/z): 624 (M+1)+

#### **Intermediário 26**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[(6-hidroxi-hexil)oxi]propil}(metil)amino)ciclohexilo**

Obtido sob a forma de um sólido castanho (98%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[(6-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}hexil)oxi]propil}(metil)amino)ciclo-

hexilo (Intermediário 25; 0,7 g, 0,001 mole) e ácido clorídrico (1M, 4,3 ml) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 19, o produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 510 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 27**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-{metil[3-({6-(metilsulfonil)oxi}hexil)oxi]propil}amino}ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (78%) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[(6-hidroxi-hexil)oxi]propil]-(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 26; 0,57 g, 0,001 mole), trietilamina (0,22 ml, 0,0012 mmole) e cloreto de metanossulfonilo (0,1 ml, 0,001 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 10, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol 20/1.

EMBR (m/z): 588 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 28**

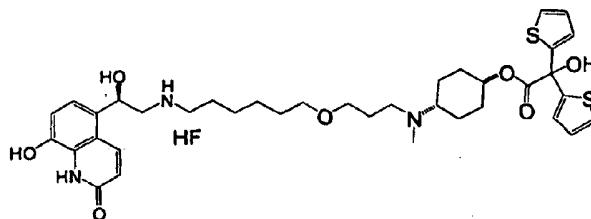
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[{(13R)-13-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)-15,15,16,16-tetrametil-4,14-dioxa-11-aza-15-sila-heptadec-1-il]}(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo castanho (10%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-{metil[3-({6-(metilsulfonil)oxi}hexil)oxi]propil}amino}ciclo-hexilo (Intermediário 27; 0,5 g, 0,83 mmole), 5-((1R)-2-amino-1-{{terc-buti}(dimetil)silil}oxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,27 g, 0,83 mmole), e bicarbonato de sódio (0,09 g, 1,15 mmole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 7; o produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem mais processamento.

EMBR (m/z): 827 (M+1)<sup>+</sup>

#### **EXEMPLO 5**

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[-[6-{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il-etil)amino}hexil)oxi]propil}-(metil)amino]ciclo-hexilo**



Obtido na forma de um sólido (16%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[[(13R)-13-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)-15,15,16,16-tetrametil-4,14-dioxa-11-aza-15-sila-heptadec-1-il](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 28; 0,35 g, 0,09 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,46 ml, 2,82 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 712 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,27 (s. lg., 4 H) 1,36 (s. lg., 2 H) 1,41 - 1,61 (m, 4 H) 1,69 (s. lg., 4 H) 1,91 (s. lg., 4 H) 2,12 (s, 3 H) 2,38 (s. lg., 2 H) 2,64 (s. lg., 3 H) 2,78 (s. lg., 2 H) 3,21 - 3,30 (m, 4 H) 4,69 (s. lg., 1 H) 5,10 (s. lg., 1 H) 6,52 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J=3,57, 1,37 Hz, 2 H) 7,07 - 7,10 (m, 1 H) 7,46 (dd, J=5,08, 1,24 Hz, 2 H) 8,17 (d, J=10,16 Hz, 1 H).

### Intermediário 29

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(4-formilfenoxi)propil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo amarelo (66%) a partir de 4-(3-bromopropoxi)benzaldeído (preparado de acordo com o Exemplo 53 de WO2008096127) (0,25 g, 0,001 mole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 0,25 g, 0,0007 mole) e trietilamina (0,19 ml, 0,001 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol 50/1.

EMBR (m/z): 514 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 30**

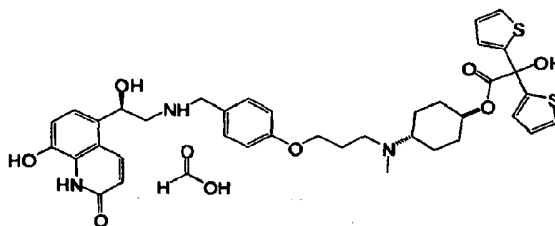
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenoxi]propil}-(metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(4-formilfenoxi)propil](metil)amino]ciclo-hexilo, (Intermediário 29, 25 mg, 0,05 mmole) em tetra-hidrofurano (0,7 ml) adicionou-se acetato de (2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (24 mg, 0,06 mmole). A mistura foi agitada sob atmosfera de azoto a 60 °C durante 6 horas. A reação foi arrefecida para 0 °C e triacetoxiboro-hidreto de sódio (32 mg, 0,15 mmole) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Uma solução de bicarbonato de sódio a 4% (2 ml) foi adicionada ao recipiente de reação (pH = 8), e o produto bruto foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto do título na forma de um óleo (99%), que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 833 (M+1)<sup>+</sup>

**EXEMPLO 6**

**Formiato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)-etil]amino}metil)fenoxi]propil}(metil)amino]-ciclo-hexilo (1:1)**



Obtido na forma de um sólido amarelo pálido (54%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)-silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-

oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenoxipropil}-(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 30; 0,21 g, 0,21 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,12 ml, 0,77 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 1).

EMBR (m/z): 718 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,37 (s. lg., 4 H) 1,61 - 2,01 (m, 6 H) 2,17 (s, 3 H) 2,35 - 2,45 (m, 2 H) 2,54 (s. lg., 1 H) 2,72 (s. lg., 2 H) 3,77 (s. lg., 2 H) 3,96 (s. lg., 2 H) 4,69 (s. lg., 1 H) 5,11 (s. lg., 1 H) 6,48 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 2 H) 6,92 (d, J=7,97 Hz, 2 H) 6,98 (s. lg., 2 H) 7,03 - 7,12 (m, 3 H) 7,25 (d, J=8,51 Hz, 2 H) 7,46 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H, HCOOH).

### **Intermediário 31**

#### **4-(2-Bromoetoxi)benzaldeído**

A uma solução de 4-hidroxibenzaldeído (3 g, 0,024 mole) em etanol (30 ml) foi adicionado carbonato de potássio (6,6 g, 0,047 mole) e 1,2-dibromoetano (21 ml, 0,24 mole). A mistura reacional foi agitada a 70 °C durante 20 horas. Os sais foram filtrados e o filtrado foi concentrado. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada com água, hidróxido de sódio 2N e salmoura, seca e filtrada. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido amarelo-laranja (88%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 230 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 32**

#### **hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-(4-formilfenoxi)-etil] (metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido na forma de um sólido (60%) a partir de 4-(2-bromoetoxi)benzaldeído (Intermediário 31; 0,5 g, 0,002 mole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5, 0,5 g, 0,001 mole) e trietilamina (0,39 ml, 0,002 mole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6, seguido de



de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 705 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 - 1,47 (m, 4 H) 1,74 (s. lg., 2 H) 1,93 (s. lg., 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 4 H) 2,76 (s. lg., 4 H) 3,84 (s, 1 H) 3,98 (t, J=5,91 Hz, 2 H) 4,71 (s. lg., 1 H) 5,17 (s. lg., 1 H) 6,49 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,84 - 6,94 (m, 3 H) 6,98 (dd, J=5,36, 3,98 Hz, 2 H) 7,07 (s. lg., 4 H) 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H) 7,47 (d, J=4,94 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=9,89 Hz, 1 H).

#### **Intermediário 34**

##### **1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]acetona**

A uma solução de 1-(4-hidroxifenil)propan-2-ona (2,2 g, 0,01 mole) em dimetilformamida (10 ml) foi adicionado 1,3-dibromopropano (7,6 ml, 0,07 mole), carbonato de potássio (2,3 g, 0,01 mole) e iodeto de potássio (0,7 g, 0,004 mole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. Acrescentou-se água ao recipiente reacional e o produto bruto foi extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca, filtrada e evaporada até à secura. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (de 100% a 10%), obtendo-se o composto do título (54%).

EMBR (m/z): 542 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 35**

##### **hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metil{3-[4-(2-oxopropil)fenoxi] propil}amino)ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo castanho amarelado (84%) a partir de 1-[4-(3-bromopropoxi)fenil]acetona (Intermediário 34; 1 g, 0,003 mole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5, 0,6 g, 0,002 mole) e trietilamina (0,5 ml, 0,004 mole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol a 25:1,

EMBR (m/z): 542 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 36**

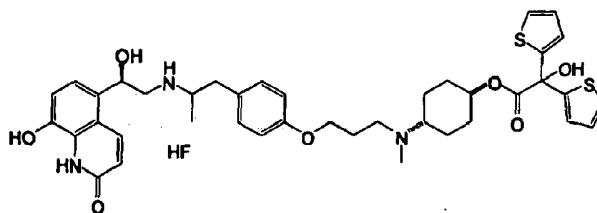
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(4-(2-[[ (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)sitil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}propil)fenoxi]propil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de uma espuma amarela (57%) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metil{3-[4-(2-oxopropil)fenoxi]propil}amino)ciclo-hexilo (Intermediário 35; 0,4 g, 0,72 mmole), acetato de (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il-8-hidroxi)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,34 g, 0,87 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,4 g, 1,84 mole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30; o produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 861 (M+1)<sup>+</sup>

**EXEMPLO 8**

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-(2-[[ (2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)-etil]amino}propil)fenoxi]propil)-(metil)-amino]ciclo-hexilo**



Obtido sob a forma de uma espuma amarela (50%) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-(2-[[ (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}propil)fenoxi]propil)-(metil)-amino]ciclo-hexilo (Intermediário 36; 0,37 g, 0,0002 mole) e trifluoridrato de trietilamina (1 ml, 0,01 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (sistema 2) e liofilização.

EMBR (m/z): 746 (M+1)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,96 (s. lg., 4 H) 1,36 (s. lg., 3 H) 1,61 - 1,97 (m, 5 H) 2,18 (s. lg., 5 H) 2,43 (s. lg., 4 H) 2,86 (s. lg., 2 H) 3,03 (s. lg., 1 H) 3,93 (s. lg., 2 H) 4,68 (s. lg., 1 H) 5,15 (s. lg., 1 H) 6,53 (d,  $J=9,89$  Hz, 1 H) 6,81 (s. lg., 2 H) 6,86 - 7,00 (m, 3 H) 7,06 (s. lg., 4 H) 7,25 (s. lg., 1 H) 7,46 (s. lg., 2 H) 8,20 (s. lg., 1 H)

### **Intermediário 37**

#### **4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de etilo**

Uma solução de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico (6,6 g, 0,031 mole) em cloreto de hidrogénio 1,25 M em etanol (250 ml, 0,31 mole) foi agitada num recipiente de pressão durante 6 h a 65 °C. A mistura reacional foi basificada com hidróxido de sódio 2N e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com água, seca e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido branco (78%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 230 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 38**

#### **(4-Amino-5-cloro-2-metoxifenil)metanol**

A uma solução de hidreto de alumínio e lítio (0,96 g, 0,025 mole) em tetra-hidrofurano (100 ml) foi adicionada gota a gota, à temperatura ambiente, uma solução de 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de etilo (Intermediário 37; 4,4 g, 0,019 mole) em tetra-hidrofurano (25 ml). Em seguida, a mistura foi submetida a refluxo durante 2 horas. O excesso de hidreto foi destruído pela adição sucessiva de 1 ml de água, 1 ml de solução de NaOH 4 N e 2 ml de água, filtrou-se através de Celite e lavou-se com acetato de etilo. O solvente orgânico foi reduzido e adicionou-se hexano. A mistura foi arrefecida a 0 °C durante 1 hora e, em seguida, o precipitado foi filtrado e lavado com hexano. O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo pálido (80%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 188 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 39****4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina**

A uma solução de (4-amino-5-cloro-2-metoxifenil)metanol (Intermediário 38; 1,5 g, 0,008 mole) em dimetilformamida (35 ml) foi adicionado imidazol (1,7 g, 0,02 mole). A mistura foi arrefecida a 0 °C e cloro(isopropil)dimetilsilano (2,5 g, 0,01 mole) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi removido e o produto bruto foi submetido a partição entre água e hexano, a fase orgânica foi lavada com água, bicarbonato de sódio a 4% e salmoura, seca, filtrada e evaporada até à secura. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (de 8/1 para 4/1). O composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo (58%).

EMBR (m/z): 302 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 40****N-[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]acrilamida**

A uma solução de 4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (Intermediário 39; 0,2 g, 0,68 mmole) em cloreto de metileno (2 ml) e dietilisopropilamina (0,17 ml, 1,02 mmole) foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de acrilóilo (0,07 ml, 0,91 mmole) em cloreto de metileno (1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com cloreto de metileno, lavada com bicarbonato de sódio a 4% e água, e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido (94%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 356 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 41****hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-((3-(4-([terc-butil(dimetil)sililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo**

Uma mistura de N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]acrilamida (Intermediário 40; 0,9 g, 0,002 mole) e hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 0,7 g, 0,002 mole) em cloreto de metileno (20 ml) foi agitada a 75 °C num recipiente fechado durante 64 horas. O solvente foi evaporado e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (de 50/1 para 25/1), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco-amarelo (49%).

EMBR (m/z): 707 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 42**

**hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)-amino)ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(4-((terc-butil(dimetil)sililoxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo (Intermediário 41; 0,76 mg, 1,08 mmole) em tetra-hidrofurano (19 ml) foi adicionado ácido clorídrico 1 M (3,25 ml, 3,25 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol 50/1, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um óleo (84%).

EMBR (m/z): 593 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 43**

**hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo (Intermediário 42; 0,4 g, 0,68 mmole) em clorofórmio (8,1 ml) foi adicionado, em porções, óxido de manganês (IV) (0,62 mg, 7,2 mmole). A

mistura heterogénea foi agitada a 45 °C durante 3 horas. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido amarelo (88%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 592 (M+1)<sup>+</sup>

#### Intermediário 44

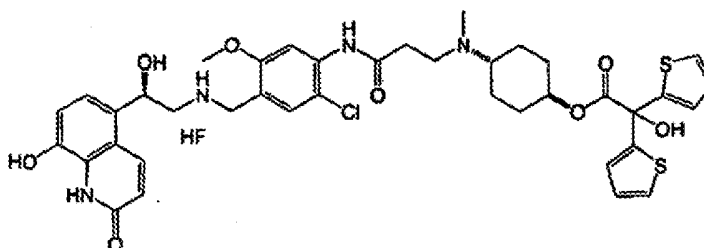
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(4-((R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-2-cloro-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo**

Obtido na forma de um sólido amarelo pálido (84%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclo-hexilo (Intermediário 43; 0,5 g, 0,87 mmole), acetato de (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931)(0,5 g, 1,3 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,66 g, 3,15 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 910 (M+1)<sup>+</sup>

#### Exemplo 9

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo**



Obtido sob a forma de um sólido branco (19%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de (*trans*-4-((3-(4-((R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-

hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-2-cloro-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo (Intermediário 44; 0,89 g, 0,74 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,48 ml, 2,98 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2) e liofilização.

EMBR (m/z): 796 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,42 (s. lg., 4 H) 1,76 (s. lg., 2 H) 1,94 (s. lg., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 1 H) 2,59 (s. lg., 2 H) 2,72 (s. lg., 4 H) 3,64 - 3,76 (m, 5 H) 4,69 (s. lg., 1 H) 5,06 (s. lg., 1 H) 6,48 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,87 - 6,94 (m, 2 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J=3,71, 1,24 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,47 (dd, J=5,08, 1,24 Hz, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,12 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H)

#### **Intermediário 45**

##### **(4-Amino-3-clorofenil)metanol**

Obtido sob a forma de um sólido castanho claro (76%) a partir 4-amino-3-clorobenzoato de metilo comercialmente disponível (4 g; 0,021 mole) e hidreto de alumínio e lítio (1,09 g; 0,028 mole) em 144 ml de tetra-hidrofurano de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 38.

EMBR (m/z): 158 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 46**

##### **4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloroanilina**

Obtido sob a forma de um óleo laranja claro (87%) a partir de (4-amino-3-clorofenil)metanol (Intermediário 45; 2,72 g, 0,016 mole), 4,94 g (0,033 mmole) de cloro(terc-butil)dimetilsilano e 3,35 g (0,049 mole) de imidazol em 68 ml de DMF e de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 39.

EMBR (m/z): 272 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 47**

##### **N-[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-clorofenil]acrilamida**

Obtido na forma de um sólido cristalino branco (77%) a partir de 4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloroanilina (Intermediário 46; 2 g; 7,36 mmole), cloreto de acrilóilo (0,78 ml; 9,56 mmole) e dietilisopropilamina (1,92 ml, 11,04 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 40.

EMBR (m/z): 326 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 48**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-((3-(4-((terc-butil(dimetil)sililoxi)metil)-2-clorofenilamino)-3-oxopropil)-(metil)amino)ciclo-hexilo.**

Obtido sob a forma de um sólido bege (45%) a partir de N-[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-clorofenil]-acrilamida (Intermediário 47; 0,56 g, 1,73 mmole) e hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 0,5 g, 1,42 mmole) em 14 ml de diclorometano e de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 41.

EMBR (m/z): 677 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 49.**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-((3-2-cloro-4-(hidroximetil)fenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo.**

Obtido sob a forma de uma espuma bege (91%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-((3-(4-((terc-butil(dimetil)sililoxi)metil)-2-clorofenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo (Intermediário 48, 433 mg, 0,64 mmole) e ácido clorídrico 1M (1,9 ml; 1,9 mmole) em tetra-hidrofurano (12 ml) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42.

EMBR (m/z): 563 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 50**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-((3-(2-cloro-4-formilfenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo castanho claro (94%) a

partir de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-(hidroximetil)fenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo (Intermediário 49; 0,06 g, 0,11 mmole) e de óxido de manganês (IV), (0,098 mg, 1,13 mmole) em clorofórmio (1,4 ml) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43.

EMBR (m/z): 561 (M+1)<sup>+</sup>

#### Intermediário 51

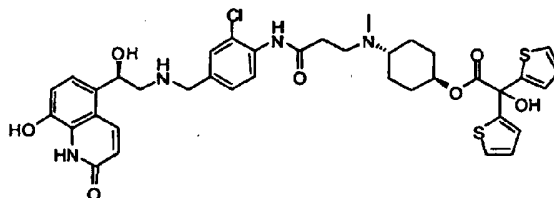
**hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(4-((R)-2-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-2-clorofenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um sólido branco (65%) a partir de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-formilfenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo (Intermediário 50; 54 mg, 0,10 mmole), acetato de (2R)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (57 mg, 0,14 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (77 mg, 0,35 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (CHCl<sub>3</sub> para CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5).

EMBR (m/z): 879 (M+1)<sup>+</sup>

#### Exemplo 10

**Fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)fenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclo-hexilo**



Obtido sob a forma de um sólido esbranquiçado (20%) a partir de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(4-((R)-2-(terc-butildimetil-sililoxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-

di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-2-cloro-fenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo (Intermediário 50:55 mg, 0,06 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,04 ml, 0,25 mmole) em 3 ml de THF de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2) e liofilização.

EMBR (m/z): 765 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1,42 (s. lg., 4 H) 1,80 (s. lg., 2 H) 1,94 (s. lg., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 1 H) 2,59 (s. lg., 2 H) 2,76 (s. lg., 4 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 4,69 (s. lg., 1 H) 5,31 (s. lg., 1 H) 6,54 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 2 H) 6,98-7,12 (m, 5 H) 7,25 (s, 1 H) 7,44 (dd, J=5,08, 1,24 Hz, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 9,08 (br.s., 1 H) 10,47 (s, 1 H)

EMBR (m/z): 765 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 52**

#### **ácido 5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzóico**

A uma suspensão de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico (25 g; 0,12 mole) em 125 ml de água adicionou-se ácido tetrafluorobórico (40,5 ml de solução aquosa a 48%). O bolo branco foi então arrefecido para 0 °C, NaNO<sub>2</sub> (9,41 g em 75 ml de H<sub>2</sub>O) foi adicionado gota a gota e agitou-se tudo a esta temperatura durante 30 minutos. O precipitado branco foi recolhido por filtração. O sal de diazónio foi suspenso em AcOH glacial (1,250 ml) e a suspensão resultante foi agitada a 100 °C durante 1 hora (tornou-se uma solução castanha). Foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante mais duas horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo oleoso castanho foi suspenso em solução salina (1250 ml) e extraiu-se com EtOAc (3x400 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo castanho. Purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Et<sub>2</sub>O/EtOH de 0/100 para 40/60) proporcionou 3,0 g (13%) de um sólido vermelho.

EMBR (m/z): 203 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 53**

#### **5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo**

A uma solução de ácido 5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzóico (Intermediário 52; 4,17 g; 13,69 mmole) em 123 ml de metanol anidro, adicionou-se 2,2 ml de cloreto de acetilo. A solução foi agitada a 60 °C sob atmosfera de azoto durante 18 horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa ( $\text{Cl}_2\text{CH}_2/\text{AcOEt}$ , de 100/0 para 80/20), obtendo-se 2,2 g (75%) de um sólido vermelho.

EMBR (m/z): 217 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 54**

##### **2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol**

Uma solução de 5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediário 53; 204 mg; 0,94 mmole) em 4,6 ml de THF anidro foi agitada com arrefecimento externo de banho de gelo/água. Uma solução de  $\text{LiAlH}_4$  1M em THF foi adicionada (1,9 ml; 1,9 mmole). Após 5 minutos, o banho foi removido e a agitação continuou durante mais 3 horas. Sob arrefecimento externo, acrescentou-se 0,072 ml de água, seguido de 0,072 ml de uma solução de NaOH 4N e mais 0,144 ml de água. Após filtração, o bolo foi bem lavado com THF e os filtrados foram concentrados, obtendo-se o composto do título com um rendimento de 34%.

EMBR (m/z): 189 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 55**

##### **[4-(3-Bromopropoxi)-5-cloro-2-metoxifenil]metanol**

Uma mistura de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol (Intermediário 54; 0,5 g, 2,61 mmole), 1,3-dibromopropano (1,61 ml; 15,71 mmole) e carbonato de potássio (737 mg; 5,23 mmole) em 12 ml de acetona foi aquecida a 75 °C num recipiente vedado e agitou-se durante 16 horas. Os sólidos foram filtrados e lavados com acetona e os filtrados combinados foram concentrados até à secura e purificados por HPLC preparativa de fase reversa (hexano/EtOAc de 0 para 40%), obtendo-se o composto do título (80%) na forma de um óleo amarelo claro.

EMBR (m/z): 309 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 56**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-({3-[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo**

Uma mistura de [4-(3-bromopropoxi)-5-cloro-2-metoxifenil]metanol (Intermediário 55; 386 mg; 1,25 mmole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 438 mg, 1,25 mmole) e trietilamina 0,345 ml; 2,49 mmole) em 12 ml de acetonitrilo e 8,7 ml de THF foi agitada a 70 °C durante 16 horas. Uma quantidade adicional de Intermediário 5 (219 mg; 0,62% mmole) foi adicionada e o aquecimento continuou durante 24 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (hexano/EtOAc de 0 para 40%), obtendo-se o composto do título (80%) na forma de um óleo amarelo claro.

EMBR (m/z): 309 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 57**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)propil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Uma mistura de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]propil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 56; 418 mg, 0,70 mmole) e de óxido de manganês (IV) (755 mg; 7,38 mmole) em 9 ml de clorofórmio foi agitada a 45 °C durante 3 h. Os sólidos foram filtrados e lavados com clorofórmio e o filtrado foi concentrado até à secura, obtendo-se o composto do título na forma de um óleo incolor (97%).

EMBR (m/z): 307 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 58**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]propil](metil)amino]ciclo-hexilo.**

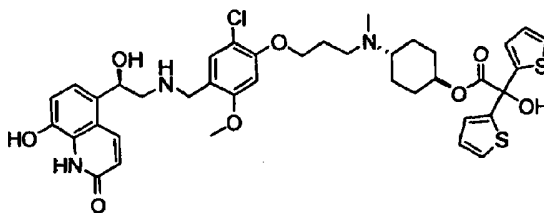
Obtido sob a forma de um óleo incolor (73%) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(2-cloro-4-formil-5-metoxi-fenoxi)propil](metil)amino]ciclo-hexilo

(Intermediário 57; 401 mg; 0,69 mmole), (2R)-2-{{terc-butil (dimetil)silil}oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (346 mg, 0,88 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (557 mg, 2,50 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (CHCl<sub>3</sub> para CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5).

EMBR (m/z): 896 (M+1)<sup>+</sup>

### Exemplo 11

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[2-cloro-4-({amino[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]}metil)-5-metoxifenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo**



Obtido na forma de um sólido esbranquiçado (72%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-({[(2R)-2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 58; 59 mg, 0,06 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,04 ml, 0,28 mmole) em 3 ml de THF de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2) e liofilização.

EMBR (m/z): 782 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (m., 4H); 1,70 (b.s., 2H); 1,82 (m., 2H); 1,89 (b.s.; 2H); 2,17 (s., 3H); 2,37 (b.s., 1H); 2,54 (m., 2H); 2,63 (m., 2H); 3,17 (b.s., 1H); 3,52 (m., 2H); 3,76 (s., 3H); 4,09 (t., 2H); 4,68 (b.s., 1H); 5,01 (m., 1H); 6,47 (d., 1H); 6,7 (s., 1H); 6,90 (d., 1H); 6,93-7,09 (c.s., 5H); 7,24 (s., 1H); 7,46 (d., 1H); 8,11 (d., 1H).

**Intermediário 59****terc-butil[(5-cloro-4-isocianato-2-metoxibenzil)oxi]-  
dimetilsilano**

Uma solução de 4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxianilina (Intermediário 39; 300 mg, 1 mmole) em 4 ml de diclorometano foi arrefecida externamente com um banho de gelo enquanto se adicionava uma solução de trifosgénio (108 mg; 0,36 mmole) em 5 ml de diclorometano. Trietilamina (0,28 ml; 2,01 mmole) foi lentamente adicionada e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 3 h. Metade do solvente foi então evaporado sob vácuo e 25 ml de pentano foi adicionado. O precipitado branco de ureias foi filtrado e o filtrado foi evaporado até à secura, obtendo-se 311 mg do composto em epígrafe que foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte.

**Intermediário 60****hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(2-hidroxietil)-  
(metil)amino]ciclo-hexilo**

Uma mistura de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 300 mg; 0,85 mmole), 2-bromoetanol (0,145 ml; 2,05 mmole) e trietilamina (0,36 ml; 2,58 mmole) em 4,5 ml de de acetonitrilo e 3,5 ml de THF foi agitada a 80 °C num recipiente vedado durante 16 horas. Acrescentou-se quantidades adicionais de bromoetanol (0,145 ml;; 2,05 mmole), trietilamina (2,58 mmole 0,36 ml), acetonitrilo (3,5 ml) e THF (3,5 ml) e a agitação e o aquecimento continuaram durante mais 24 horas. A solução foi evaporada até à secura, dissolvida em diclorometano, lavou-se com salmoura, secou-se e concentrou-se. Purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Cl<sub>3</sub>CH/MeOH de 1:0 para 9:1) rendeu 76% do produto do título na forma de um óleo incolor. EMBR (m/z): 396 (M+1)+

**Intermediário 61****hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxi-fenil]amino]-  
carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-

[(2-hidroxietil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 60; 290,6 mg; 0,73 mmole) em 5 ml de THF foi adicionada, sob agitação e à temperatura ambiente, a uma solução de terc-butilo[(5-cloro-4-isocianato-2-metoxibenzil)oxi]dimetilsilano (Intermediário 59; 311 mg; 0,87 mmole) em 5 ml de THF. Acrescentou-se trietilamina (0,228 ml; 1,31 mmole) e a agitação continuou durante 16 horas a 60 °C e durante mais 4 horas a 80 °C. A solução foi concentrada e purificada por HPLC preparativa de fase reversa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Isopropanol de 10:0 para 9:1), obtendo-se 66% do composto do título.

EMBR (m/z): 723 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 62**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxi]etil](metil)-amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[[4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi]metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxietil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 61; 315 mg; 0,44 mmole) em 6 ml de THF adicionou-se 1,31 ml (1,31 mmole) de HCl 1M aquoso e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A solução foi basificada com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 4% e extraída três vezes com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos e concentrados. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/isopropanol de 10:0 para 9:1), obtendo-se 78% do composto do título.

EMBR (m/z): 609 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 63**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxi]etil](metil)amino]-ciclo-hexilo**

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 62; 200 mg; 0,33 mmole) foi dissolvido em 8 ml de diclorometano e agitou-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte. Adicionou-se reagente de Dess-Martin (170 mg; 0,40 mmole) em 3 porções e

agitou-se durante 30 min. Acrescentou-se diclorometano (15 ml), a solução foi lavada com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 4% e agitada vigorosamente durante 1 hora. O sólido foi filtrado e a fase orgânica do filtrado foi lavada com salmoura, seca e concentrada, obtendo-se 197 mg do composto do título suficientemente puro para prosseguir para o próximo passo.

EMBR (m/z): 607 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 64**

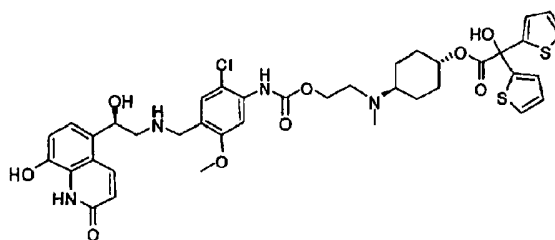
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]2-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}carbonil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]2-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (119 mg, 0,36 mmole) em 5 ml de THF foi agitada a 65 °C durante 20 horas. Após arrefecimento da reação com um banho de gelo, adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (195 mg; 0,92 mole) em porções. A agitação continuou durante 15 minutos a 5 °C, e durante 45 minutos à temperatura ambiente. A solução foi concentrada até metade do volume e juntou-se 15 ml de água e 15 ml de solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 4%. A mistura foi extraída três vezes com acetato de etilo, lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (CHCl<sub>3</sub>/isopropanol de 10:0 para 9:1), obtendo-se 47% do composto do título.

EMBR (m/z): 925 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Exemplo 12**

**fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-((2R)-2-[[2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]-amino}carbonil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**



A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([4-([[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}2-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}carbonil)oxi]etil}{(metil)amino]-ciclo-hexilo (Intermediário 64; 125 mg; 0,14 mmole) em 5 ml de THF, adicionou-se trifluoridrato de trietilamina (0,04 ml, 0,28 mmole). Depois de se agitar durante 20 horas, a fase líquida foi descartada e o resíduo foi novamente agitado, durante 1 hora, com 5 ml de THF, que foi deitado fora. Acetonitrilo (15 ml) foi então adicionado e a agitação continuou durante 1 h. O sólido foi filtrado e lavado com acetonitrilo e éter di-isopropílico. O composto do título puro foi obtido (67%).

EMBR (m/z) : 811 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 (d., J=6Hz, 2H); 1,39 (m., 3H); 1,75 (m., 2H); 1,93 (m., 2H); 2,24 (s., 3H); 2,44 (b.s., 1H); 2,67 (m., 2H); 2,76 (m., 2H); 3,78 (m., 5H); 4,13 (m., 2H); 4,72 (b.s., 1H); 5,14 (t., 1H); 6,52 (d., J=12 Hz, 1H); 6,90-7,03 (m.; 3H); 7,09 (m., 3H); 7,23 (s., 1H); 7,28 (b.s., 1H); 7,40 (s., 1H); 7,49 (d., J=6 Hz; 1H); 8,15 (d., J=12 Hz, 1H); 9,01 (s., 1H); 10,39 (b.s., 1H).

## Intermediário 65

N,N-dibenzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina      dibenzil (1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il) amina

A uma solução de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (25 g, 0,16 mole) em 1,2-dicloroetano (396 ml) foi adicionada benzilamina (32,3 ml, 0,16 mole) sob atmosfera de azoto e a resultante solução foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. Em seguida, triacetoxiboro-hidreto de sódio (55,4 g, 0,25 mole) foi adicionado em porções e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Uma mistura de bicarbonato de sódio e diclorometano (1:1) foi adicionada à mistura reacional e agitou-se durante meia hora.

A fase orgânica foi extraída e lavada com bicarbonato e salmoura, seca e filtrada, e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo resultante foi precipitado com hexano obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (80%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem mais tratamento.

EMBR (m/z): 338 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 66**

##### **4-(dibenzilamino)ciclo-hexanona**

N,N-dibenzil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina dibenzil-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)amina (Intermediário 65; 43,6 g, 0,13 mole) foi suspensa em ácido clorídrico (35%, 49,4 ml, 0,59 mole) e a mistura resultante foi agitada a 100 °C durante 8 horas. A mistura foi arrefecida com gelo-água, basificada até pH~8 com carbonato de potássio e, em seguida, foi extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi evaporada até à secura, obtendo-se um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano:acetato de etilo (de 98/2 para 90/10), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido amarelo (72%).

EMBR (m/z): 294 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 67**

##### ***trans*-4-(dibenzilamino)-1-metilciclo-hexanol**

A uma solução de 4-(dibenzilamino)ciclo-hexanona (Intermediário 66; 10 g, 32 mmole) em tetra-hidrofurano anidro foi adicionado lentamente metil-lítio 1,6 M em éter dietílico (30 ml, 48 mmole), sob atmosfera de argon, à temperatura de -78 °C, e a mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 4 horas. Em seguida, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. O solvente orgânico foi evaporado e o produto bruto obtido foi tratado com água e clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada, obtendo-se um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano:acetato de etilo (de 0% de hexano para 31% de acetato de etilo). Foram obtidas duas frações diferentes, a primeira correspondendo ao produto *cis*, e a outra ao produto *trans* na

forma de um sólido branco, que era o composto em epígrafe (55%).

EMBR (m/z): 310 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 68**

##### ***trans*-4-amino-1-metilciclo-hexanol**

A uma solução de *trans*-4-(dibenzilamino)-1-metilciclo-hexanol (Intermediário 67; 5,7 g, 17,68 mmole) em etanol anidrido (125 ml) foi adicionado hidróxido de paládio (1,7 g, 2,44 mmole) sob atmosfera de azoto. A mistura reacional foi agitada vigorosamente sob atmosfera de hidrogénio durante a noite, à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de Celite e lavou-se com etanol. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe (98%) na forma de um sólido branco, que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 130 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 69**

##### **(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)carbamato de terc-butilo**

A uma suspensão de *trans*-4-amino-1-metilciclo-hexanol (intermediário 68; 2,3 g, 18,27 mmole) em acetonitrilo (33 ml) foi adicionado, sob atmosfera de árgon, dicarbonato de di-terc-butilo (4,3 g, 20,11 mmole). A mistura foi agitada vigorosamente durante a noite à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e lavado com hexano:acetato de etilo (3:1), obtendo-se um sólido que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano:acetato de etilo (de 0% para 100% de acetato de etilo). O composto do título foi obtido na forma de um sólido branco (90%).

#### **Intermediário 70**

##### ***trans*-1-metil-4-(metilamino)ciclo-hexanol**

(*trans*-4-Hidroxi-4-metilciclo-hexil)carbamato de terc-butilo (Intermediário 69; 3,6 g, 16,09 mmole) foi adicionado a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (3,1 g, 82,21 mmole) em tetra-hidrofurano anidro, à temperatura ambiente.

Em seguida, a mistura foi submetida a refluxo durante a noite. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, o excesso de hidreto foi destruído, e filtrou-se. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo que solidifica. O composto do título foi obtido na forma de um sólido (98%).

#### **Intermediário 71**

**(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclo-hexil)metilcarbamato de terc-butilo**

Obtido sob a forma de um sólido branco (78%) de *trans*-1-metil-4-(metilamino)ciclo-hexanol (Intermediário 71; 2,5 g, 17,4 mmole) e dicarbonato de di-terc-butilo (4,1 g, 19,2 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 69 (tempo de reação: 2 horas), seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (1:1).

#### **Intermediário 72**

**oxo(2-tienil)acetato de *trans*-4-[(terc-butoxicarbonil)-(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo**

A uma solução de ácido 2-oxo-2-(tiofeno-2-il)acético (2,13 g, 13,64 mmole) em clorofórmio estabilizado com amilenos (25 ml) e duas gotas de dimetilformamida anidra, adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de oxalilo (1,78 ml, 20,47 mmole) em clorofórmio/amilenos a baixa temperatura. A mistura foi agitada durante 15 minutos a baixa temperatura e durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi evaporada até à secura e o produto bruto obtido foi dissolvido em cloreto de metileno anidro (21 ml) e adicionado gota a gota, a baixa temperatura, a uma solução de (*trans*-4-hidroxi-4-metilciclo-hexilo)metilcarbamato de terc-butilo (Intermediário 71; 2,77 g, 11,3 mmole) em cloreto de metileno anidro (25 ml) e trietilamina (3,9 ml, 28,42 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi submetido a partição entre água e cloreto de metileno e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato a 4% e água, filtrada e evaporada até à secura, obtendo-se um óleo castanho que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano:acetato de etilo (1:1). O

composto do título foi obtido na forma de um óleo cor de laranja (62%).

EMBR (m/z): 382 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 73**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(terc-butoxi-carbonil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo**

A uma suspensão de magnésio (0,21 g, 8,64 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (14,7 ml), sob atmosfera de árgon, foi adicionada, gota a gota, 20% da solução de 2-bromotiofeno (0,83 ml, 8,57 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (9,8 ml). Após alguns minutos, adicionou-se o resto da solução de 2-bromotiofeno, gota a gota. A mistura foi agitada a 75 °C durante 1 hora e, em seguida, a mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente e adicionada gota a gota, a baixa temperatura, a uma solução de oxo(2-tienil)acetato de trans-4-[(tercbutoxicarbonil)(metil)amfno]-1-metilciclo-hexilo (Intermediário 72; 2,65 g, 6,6 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (18,4 ml). No fim da adição, a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e 1 hora sob refluxo. A mistura reacional bruta foi arrefecida e uma solução saturada de cloreto de amónio foi adicionada. Em seguida, o produto bruto foi extraído com éter e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e filtrada. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano:acetato de etilo (1:1). O composto do título foi obtido na forma de um óleo cor de laranja (92%).

EMBR (m/z): 466 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 74**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-1-metil-4-(metilamino)ciclo-hexilo**

Obtido na forma sólida a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)-amino]-1-metil-ciclo-hexilo (Intermediário 73; 0,18 g, 0,39 mmole) e cloreto de hidrogénio 4M em dioxano (0,49 ml, 1,96 mmole) seguindo o procedimento experimental descrito para o Intermediário 5. O produto bruto obtido foi purificado por

cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (1:1).

EMBR (m/z): 366 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 75**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-([4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo amarelo (69%) a partir de de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-1-metil-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 74; 92 mg, 0,24 mmole) e N-[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]acrilamida (Intermediário 40; 104 mg, 0,29 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 41. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/hexano (1:1).

EMBR (m/z): 722 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 76**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)-amino]-1-metilciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (73%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-([4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo (Intermediário 75; 119 mg, 0,16 mmole) e ácido clorídrico 1 M (0,49 ml, 0,5 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (15:1).

EMBR (m/z): 608 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 77**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (97%) a partir de

hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-4-5-metoxifenil]amino(hidroximetil)}-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo (Intermediário 76; 432 mg, 0,7 mmole) e de óxido de manganês (IV) (754 mg, 7,37 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação.

EMBR (m/z): 606 (M+1)<sup>+</sup>

### Intermediário 78

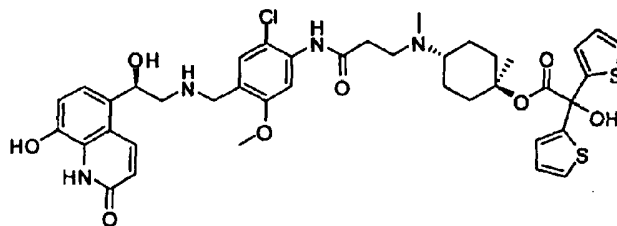
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (85%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino]-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo (Intermediário 77, 0,4 g, 0,67 mmole), acetato de (2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,4 g, 1,01 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,54 g, 2,41 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (10:1).

EMBR (m/z): 924 (M+1)<sup>+</sup>

### Exemplo 13

**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo**



Obtido sob a forma de um óleo incolor (62%) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-([4-([[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclohexilo (Intermediário 78, 0,43 g, 0,46 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,32 ml, 1,98 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase inversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 809 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 ppm 1,45 (s. lg., 11 H) 1,70 (t., 3 H) 1,96 (s. lg., 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (b.s., 3 H) 2,63-2,77 (m., 5 H) 3,63 - 3,70 (m, 4 H) 4,11 (m, 1 H) 5,02 (m, 1 H) 5,34 (s. lg., 1 H) 6,47 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,89 (m, 2 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Hz, 2 H) 7,07 (dd, J=3,71, 1,24 Hz, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,45 (dd, J=5 Hz, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 8,12 (d, J=9 Hz, 1 H) 10,36 (b.s, 2 H)

#### **Intermediário 79**

##### **N-[4-(hidroximetil)fenil]acrilamida**

Obtido na forma de um sólido (82%) a partir de (4-aminofenil)metanol (0,5 g, 4,06 mmole), cloreto de acrilóilo (0,3 ml, 4,06 mmole) e dietilisopropilamina (1,4 ml, 8,1 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 40. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 178 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 80**

##### **hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{(4-hidroximetil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclohexilo**

A uma solução de N-[4-(hidroximetil)fenil]acrilamida (Intermediário 79; 0,3 g, 1,7 mmole) em tetra-hidrofurano (6 ml) foi adicionado hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 0,5 g, 1,42 mmole). A mistura foi colocada num recipiente vedado e agitou-se durante 4 dias a 75 °C. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi purificado por

HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2), obtendo-se o composto em epígrafe (34%).

EMBR (m/z): 529 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 81**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-[(4-formilfenil)amino]-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (96%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-[(4-(hidroximetil)fenil)amino]-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 80; 0,25 g, 0,47 mmole) e de óxido de manganês (IV) (0,4 g, 4,7 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 527 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 82**

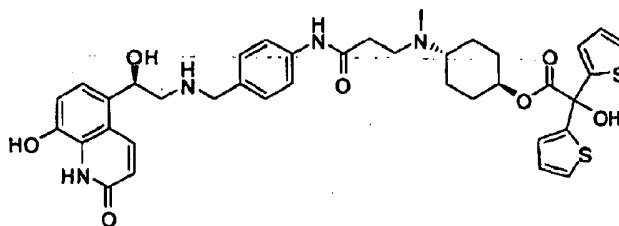
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-(4-([(2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)fenil]amino)-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de espuma (31%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-[(4-formilfenil)-amino]-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 81; 0,24 g, 0,46 mmole), acetato de (2R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il-8-hidroxi)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,2 g, 0,68 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,34 g, 1,64 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica.

EMBR (m/z): 846 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Exemplo 14**

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-[(4-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il-etil-fenil)]amino)metil)]amino)-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido sob a forma de um óleo incolor (82%) de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[4-(([(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]amino)-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 82, 0,12 g, 0,14 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,07 ml, 0,43 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 731 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 ppm 1,34-1,46 (s. lg., 4 H) 1,76 (m, 1 H) 1,94 (s. lg., 2 H) 2,27 (s. lg., 3 H) 2,48-2,52 (b.s. 5H) 2,72 - 2,92 (m, 2 H) 4,71 (m., 1 H) 5,26 (s. lg., 1 H) 6,52 (d, J=9 Hz, 1H) 6,91-7,00 (m., 3H) 7,05,-7,11 (m., 3 H) 7,27 (s. 1H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,47 (d, J=6 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=9 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=5,08, 1,24 Hz, 1 H) 10,15 (br.s., 1 H) 10,44 (s, 1 H)

### Intermediário 83

#### 4-bromo-N-[4-(([(terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]butanamida

A uma solução de 4-(([(terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxianilina (Intermediário 39; 0,75 g, 2,48 mmole) em tetra-hidrofurano (20 ml) e trietilamina (0,38 ml, 2,73 mmole), adicionou-se sob atmosfera de azoto, a 0 °C, cloreto de 4-bromobutanoílo (0,32 ml, 2,76 mmole). A mistura foi agitada durante meia hora. Acetato de etilo foi adicionado à mistura e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato e com salmoura, seca e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto do título foi obtido (97%) e utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 451 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 84**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]-amino}-4-oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (4%) a partir de 4-bromo-N-[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]butanamida (Intermediário 83; 2,2 g, 4,4 mmole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 1,03 g, 2,84 mmole) e trietilamina (1,2 ml, 8,82 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 6. O produto bruto obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase inversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 722 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 85**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 84; 90 mg; 0,12 mmole) em tetra-hidrofurano (3,5 ml) adicionou-se trifluoridrato de trietilamina (0,55 ml, 5,46 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2), obtendo-se o composto em epígrafe (23%).

EMBR (m/z): 608 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 86**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)amino(metil)]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (84%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-4-

oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 85; 0,68 g, 1,12 mmole) e de óxido de manganês (IV) (1,95 g, 22,39 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43 (tempo de reação: 32 horas). O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 606 (M+1)<sup>+</sup>

#### Intermediário 87

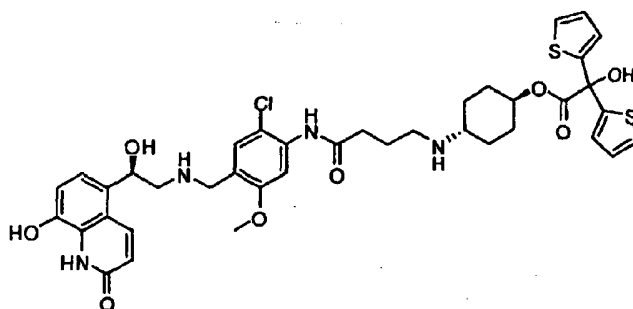
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(4-[(4-[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido na forma de um sólido castanho (47%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(4-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)amino]-4-oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 86; 0,35 g, 0,4 mmole), 5-((1R)-2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)-silil]oxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,2 g, 0,51 mmole) e triacetoxiboro-hidreto (0,28 g, 1,32 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (95:5).

EMBR (m/z): 924 (M+1)<sup>+</sup>

#### Exemplo 15

**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(4-[[2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino]-4-oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo**



Obtido sob a forma de um sólido amarelo (50%) a partir de hidroxidi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 87, 0,18 g, 0,17 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,08 ml, 0,52 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 795 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 ppm 1,35 (s. lg., 6 H) 1,71 (s. lg., 4 H) 1,92 (s. lg., 2 H) 2,06-2,19 (c.s., 4 H) 2,38 (br.s., 4 H) 2,65 (m., 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 4 H) 4,68 (s. lg., 1 H) 5,04 (s. lg., 1 H) 5,37 (br.s., 1H) 6,48 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,87 - 7,10 (c.s., 4 H) 7,26 (br.s., 1 H) 7,32 (d., J=5,1 1 H) 7,47 (d., J=5,08, 1 H) 8,13 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H)

#### **Intermediário 88**

##### **4-amino-5-fluoro-2-metoxibenzonitrilo**

A uma mistura de metanol (10,48 ml, 0,25 mole) e tetra-hidrofurano anidro (60 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de terc-butilato de potássio (6,76 g, 0,05 mole) em tetra-hidrofurano anidro (52 ml), a 0 °C, sob atmosfera de azoto. A mistura foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente e, em seguida, adicionou-se 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo (4 g, 0,02 mole). A mistura reacional foi agitada a 70 °C durante 3 horas. O solvente foi parcialmente removido e adicionou-se éter à mistura. A fase orgânica foi lavada com bicarbonato e salmoura, seca e filtrada. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido amarelo (97%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 167 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 89**

##### **ácido 4-amino-5-flúor-2-metoxibenzóico**

A uma solução de 4-amino-5-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (Intermediário 88; 5,3 g, 0,03 mole) em etanol (20 ml) foi

adicionado hidróxido de sódio 8 M (27,9 ml, 0,22 mole). A mistura foi colocada num recipiente vedado e aquecida a 110 °C durante 20 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi submetido a partição entre água e éter. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 6N até pH 4, extraiu-se o produto bruto com acetato de etilo, secou-se, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido amarelo (80%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 186 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 90**

##### **4-amino-5-fluoro-2-metoxibenzoato de etilo**

Obtido na forma de um sólido castanho (91%) a partir do ácido 4-amino-5-fluoro-2-metoxibenzóico (Intermediário 89; 4,78 g, 0,025 mole) e cloreto de hidrogénio 1,25 M em etanol (153 ml, 0,19 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 37. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 214 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 91**

##### **(4-amino-5-fluoro-2-metoxifenil)metanol**

Obtido na forma de um sólido castanho (56%) a partir de 4-amino-5-fluoro-2-metoxibenzoato de etilo (Intermediário 90; 0,3 g, 1,41 mmole) e hidreto de lítio e alumínio (69 mg, 1,83 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 38. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 172 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 92**

##### **[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluoro-5-metoxifenil]mina**

A uma solução de (4-amino-5-fluoro-2-metoxifenil)metanol (Intermediário 91; 1,49 g, 8,7 mmole) em tetra-hidrofurano (117 ml) foi adicionado dimetilaminopiridina (0,1 g, 0,81 mmole) e trietilamina (3,4 ml, 24,3 mmole). Em seguida, a

mistura foi arrefecida a 0 °C e terc-butilclorodimetilsilano (2,45 g, 16,2 mmole) foi adicionado sob atmosfera de árgon. A mistura foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/éter (de 0% a 100%). O composto do título foi obtido na forma de um sólido cor de laranja pálido (82%).

EMBR (m/z): 286 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 93**

#### **N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluoro-5-metoxifenil]acrilamida**

Obtido sob a forma de um sólido branco (88%) a partir de [4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluoro-5-metoxifenil]amina (Intermediário 92; 0,5 g, 1,75 mmole), cloreto de acrilorilo (0,174 g, 1,93 mmole) e diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,63 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 40. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/éter (de 0% para 100%)

EMBR (m/z): 340 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 94**

#### **hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluoro-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido na forma de um sólido (28%) a partir de N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluoro-5-metoxifenil]acrilamida (Intermediário 93; 576 mg, 1,67 mmole) e hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5; 455 mg, 1,29 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 80. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/clorofórmio:metanol (15:1) (de 0% para 100%).

EMBR (m/z): 340 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 95**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)-amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (94%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluoro-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 94; 303 mg, 0,44 mmole) e ácido clorídrico 1 M (1,32 ml, 1,32 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio:metanol (15:1).

EMBR (m/z): 577 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 96**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-fluoro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)aminociclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (88%) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-fluoro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 85; 439 mg, 0,76 mmole) e de óxido de manganês (IV) (700 mg, 8,05 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43.

EMBR (m/z): 577 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 97**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etilo]amino}metilo)-2-fluoro-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)aminociclo-hexilo**

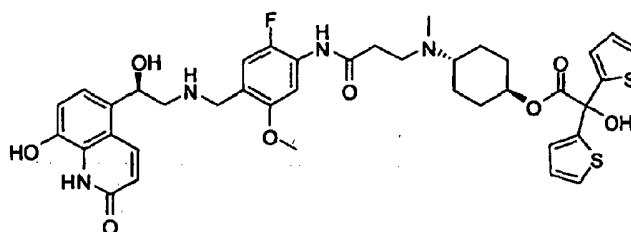
Obtido sob a forma de um óleo (57%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-fluoro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 96; 392 mg; 0,68 mmole), acetato de (2R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a

Preparação 8 de US20060035931) (339 mg, 0,86 mmole) e triacetoxi-hidrobórano de sódio (547 mg, 2,46 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 894 (M+1)<sup>+</sup>

### Exemplo 16

**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-fluoro-4-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**



Obtido sob a forma de um sólido branco (52%) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-fluoro-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 97; 350 mg, 0,39 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (568 mg; 3,53 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 779 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (s. lg., 4 H) 1,74 (s. lg., 2 H) 1,93 (s. lg., 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,44 - 2,50 (m, 1 H) 2,60-2,74 (s. lg., 4 H) 3,62 - 3,68 (m, 5 H) 4,69 (s. lg., 1 H) 5,01 (s. lg., 1 H) 6,47 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=9,10 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J=5,08, 3,71 Hz, 2 H) 7,01-7,08 (c.s., 2 H) 7,14 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=6,02 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=6,0 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H)

### Intermediário 98

**(4-amino-2-metoxifenil)metanol**

Obtido na forma de um óleo castanho (66%) a partir de 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (2 g, 11,04 mmole) e hidreto de lítio e alumínio (22,08 ml, 22,08 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 38. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 154 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 99**

##### **[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-metoxifenil]amina**

Obtido sob a forma de um óleo (70%) a partir de (4-amino-2-metoxifenil)metanol (Intermediário 98; 3,2 g, 21,35 mmole), dimetilaminopiridina (0,26 g, 2,13 mmole), trietilamina (5,9 ml, 42,7 mmole) e terc-butilclorodimetilsilano (4,83 g, 32,05 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 92. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 268 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 100**

##### **N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-metoxifenil]acrilamida**

Obtido na forma de um sólido (63%) a partir de [4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-metoxifenil]amina (Intermediário 99; 5 g, 18,7 mmole), cloreto de acrilóilo (1,98 ml, 24,28 mmole) e dietildiisopropilamina (4,9 ml, 28,06 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 40. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno.

EMBR (m/z): 268 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 101**

##### **hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (29%) a partir de N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxilmetil)-3-

metoxifenil]acrilamida (Intermediário 100; 1,98 g, 0,01 mole) e hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermediário 5; 1,8 g, 0,01 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 80. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (50:1).

EMBR (m/z): 673 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 102**

**hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-(hidroximetil)-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)-amino]ciclo-hexilo**

Obtido na forma de um sólido (52%) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 101; 1 g, 1,49 mmole) e ácido clorídrico 1 M (4,46 ml, 4,46 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação.

EMBR (m/z): 559 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 103**

**hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-formil-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de uma espuma (72%) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-(hidroximetil)-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)-amino]ciclo-hexilo (Intermediário 102; 0,4 g, 0,74 mole) e óxido de manganês (IV) (0,6 g, 7,42 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 102. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 557 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 104**

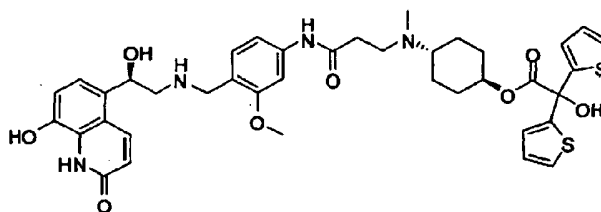
**hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,12-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de uma espuma (76%) a partir de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[(4-formil-3-metoxifenil)amino]-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 103; 300 mg, 0,54 mmole), acetato de (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il-8-hidroxi)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (225 mg, 0,67 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (411 mg, 1,94 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 874 (M+1)<sup>+</sup>

### Exemplo 17

**fluoridrato de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[4-([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-3-metoxifenil]amino)-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido na forma de um sólido (27%) a partir de hidroxidi-(2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[4-([(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-3-metoxifenil]-amino)-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 104; 400 mg, 0,46 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,29 ml, 1,84 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de maceração com acetonitrilo.

EMBR (m/z): 761 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> 8 ppm 1,42 (s. lg., 4 H) 1,76 (s. lg., 2 H) 1,96 (s. lg., 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 1 H) 2,59 (s. lg., 2 H) 2,75 (s. lg., 4 H) 3,61 - 3,80 (m, 5 H) 4,74 (s. lg., 1 H) 5,11 (s. lg., 1 H) 6,52 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,01 (dd, J=5,08, 3,71 Hz, 2 H) 7,07 (c.s., 3 H) 7,21 (m, 1 H) 7,30 (s, 2 H) 7,38 (s., 1H) 7,50 (s, 1 H) 8,13 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H)

**Intermediário 105****4-amino-2,5-difluorobenzoato de etilo**

A uma solução de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo (6,21 g, 38,28 mmole) em dioxano (32,5 ml) foi adicionado ácido sulfúrico a 73% (52,2 ml) e a mistura resultante foi agitada a 80 °C durante 4 dias. A mistura reacional em bruto foi adicionada a água (250 ml) e basificou-se com hidróxido de sódio a 32% (220 ml) até pH básico. A mistura foi lavada com cloreto de metileno e a fase aquosa foi neutralizada e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica resultante foi lavada com salmoura, seca e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (42%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 174 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 106****4-amino-2,5-difluorobenzoato de etilo**

Obtido sob a forma de um sólido branco (92%) a partir de acetato de 4-amino-2,5-difluorobenzoato (Intermediário 105; 2,7 g, 15,18 mmole) e cloreto de hidrogénio 1,25 M em etanol (52,2 ml, 113,7 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 37. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem qualquer tratamento.

EMBR (m/z): 202 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 107****(4-amino-2,5-difluorofenil)metanol**

Obtido na forma de um sólido cor de laranja (98%) a partir de acetato de 4-amino-2,5-difluorobenzoato (Intermediário 106; 2,89 g, 13,96 mmole) e hidreto de lítio e alumínio (26,5 ml, 26,5 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 38. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 160 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 108**

**[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,5-difluorofenil]amina**

Obtido na forma de um sólido (85%) a partir de (4-amino-2,5-difluorofenil)metanol (Intermediário 107; 2,48 g, 15,16 mmole), dimetilaminopiridina (0,18 g, 1,47 mmole), trietilamina (6,3 ml, 15,4 mmole) e terc-butilclorodimetilsilano (4,5 g, 30,2 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 92, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo.

EMBR (m/z): 274 (M+1)+

**Intermediário 109**

**N-[4-({[terc-butit(dimetil)silil]oxi}metil)-2,5-difluorofenil]acrilamida**

Obtido na forma de um sólido (99%) a partir de [4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,5-difluorofenil]-amina (Intermediário 108; 1 g, 3,49 mmole), cloreto de acrilóilo (0,36 ml, 4,25 mmole) e diisopropiletilamino (0,92 ml, 5,25 ml) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 40, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo.

EMBR (m/z): 328 (M+1)+

**Intermediário 110**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,5-difluorofenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo amarelo (49%) a partir de N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,5-difluorofenil]acrilamida (Intermediário 109; 0,51 g, 1,58 mmole) e hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5, 0,5 g, 1,42 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 80, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/hexano (15:1).

EMBR (m/z): 679 (M+1)+

**Intermediário 111**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um sólido branco (70%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,5-difluorofenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 110; 0,5 g, 0,75 mmole) e ácido clorídrico 1 M (2,25 ml, 2,25 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (5:1).

EMBR (m/z): 565 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 112**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[(2,5-difluoro-4-formilfenil)amino]-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (98%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 111; 0,28 g, 0,5 mmole) e de óxido de manganês (IV) (0,54 g, 5,32 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z): 563 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 113**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilo]amino}metilo)-2,5-difluorofenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

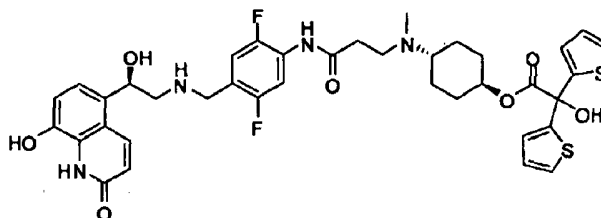
Obtido sob a forma de um óleo (71%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[(2,5-difluoro-4-formilfenil)amino]-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 112; 0,28 g, 0,5 mmole), acetato de (2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-oxo-1,2-di-

hidroquinolin-5-il-8-hidroxi)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,24 g, 0,63 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,39 g, 1,78 mmole), de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com clorofórmio/metanol (9:1).

EMBR (m/z): 882 (M+1)<sup>+</sup>

### Exemplo 18

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2,5-difluoro-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido sob a forma de um sólido branco (88%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2,5-difluorofenil]-amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 113; 0,3 g, 0,35 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,25 ml, 1,52 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, sem tratamento adicional.

EMBR (m/z): 767 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (s. lg., 4 H) 1,74 (s. lg., 2 H) 1,95 (s. lg., 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 1 H) 2,67-2,76 (c.s., 4 H) 3,74 (m, 2 H) 4,71 (s. lg., 1 H) 5,06 (s. lg., 1 H) 6,47 (d, J=9,95 Hz, 1 H) 6,88 - 6,93 (m, 2 H) 6,98 (dd, J=5,08, 3,71 Hz, 2 H) 7,06 (dd, J=3,71, 1,24 Hz, 2 H) 7,32 (m, 1 H) 7,46 (dd, J=5,08, 1,24 Hz, 2 H) 7,94 (m, 1 H) 8,14 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H)

### Intermediário 114

**4-amino-3-fluorobenzoato de metilo**

Obtido sob a forma de um sólido bege (97%) a partir de ácido 4-amino-3-fluorobenzoico (0,9 g, 5,8 mmole) e cloreto de hidrogénio 1,25 M em etanol (35 ml) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 37. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z):184 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 115**

##### **(4-amino-3-fluorofenil)metanol**

Obtido sob a forma de um óleo amarelo claro (90%) a partir de 4-amino-3-fluorobenzoato de etilo (Intermediário 114; 1 g, 5,62 mmole) e hidreto de lítio e alumínio 1 M em tetra-hidrofurano (10,68 ml, 10,68 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 38. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z):142 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 116**

##### **[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]amina**

Obtido sob a forma de um óleo amarelo claro (96%) a partir de (4-amino-3-fluorofenil)metanol (Intermediário 115; 0,8 g, 5,72 mmole), dimetilaminopiridina (0,07 g, 0,57 mmole), trietilamina (2,39 ml, 17,17 mmole) e terc-butilclorodimetilsilano (1,7 g, 11,4 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 92, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (4:1).

EMBR (m/z):256 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 117**

##### **N-(4-({[terc-butil(dimetil)sili]oxi}metil)-2-fluorofenil]acrilamida**

Obtido sob a forma de um sólido branco (43%) a partir de [4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorofenil]amina (Intermediário 116; 1,6 g, 6,52 mmole), cloreto de aciloílo (0,58 ml, 7,17 mmole) e diisopropiletilenodiamina (1,7 ml,

9,77 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 40, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo (80:20).

EMBR (m/z):310 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 118**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-fluorofenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**

O composto do título foi obtido (44%) a partir de N-[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-fluorofenil]-acrilamida (Intermediário 117; 0,5 g, 1,62 mmole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5, 0,51 g, 1,46 mmole) e triacetoxi-hidrobórato de sódio (1,1 g, 5,24 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z):661 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 119**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (81%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-fluorofenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 118; 84 mg, 0,13 mmole) e ácido clorídrico 1 M (0,38 ml, 0,38 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com Cl<sub>3</sub>CH para Cl<sub>3</sub>CH/MeOH 15:1.

EMBR (m/z):310 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 120**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-fluoro-4-formilfenil]amino}-3-oxopropil)-(metil)amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 325 mg (0,59 mmole) de Intermediário 119 em 7,6 ml de  $\text{Cl}_3\text{CH}$  e adicionou-se 546,8 mg (6,29 mmole) de  $\text{MnO}_2$  ativado, gota a gota, durante 45 minutos e sob atmosfera de árgon. O sistema foi agitado 3 horas a 45 °C e filtrado, lavou-se com  $\text{Cl}_3\text{CH}$  e o filtrado foi concentrado sob vácuo, obtendo-se 290 mg (rendimento de 88%) do composto do título puro.

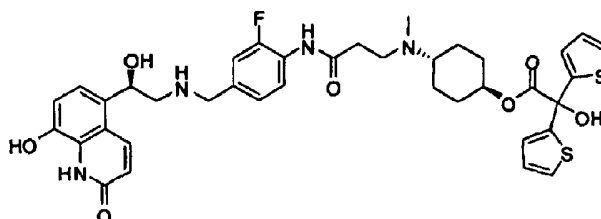
#### Intermediário 121

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-fluorofenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

O composto do título foi obtido (36%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[(2-fluoro-4-formilfenil)amino]-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (0,29 g, 0,53 mmole), (2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il-8-hidroxi)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,26 g, 0,67 mmole) e triacetoxi-hidroborato de sódio (0,4 g, 1,92 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 30, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2). EMBR (m/z): 864 (M+1)<sup>+</sup>

#### Exemplo 19

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-etenil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-fluoro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido sob a forma de um sólido branco (88%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-fluorofenil]amino}-3-

oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 121; 170 mg, 0,2 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (137 mg, 0,85 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1 sem tratamento adicional.

EMBR (m/z):749 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 (s. lg., 4 H) 1,81 (s. lg., 2 H) 2,01 (s. lg., 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,45 - 2,50 (m, 1 H) 2,57 (s. lg., 2 H) 2,78 (s. lg., 4 H) 3,83 (m, 2 H) 4,77 (s. lg., 1 H) 5,15 (s. lg., 1 H) 6,54 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,94 - 7,00 (m, 2 H) 7,01-7,08 (m, 2 H) 7,09-7,19 (m 3H) 7,25-7,35 (m, 2 H) 7,53 (d, J=6,00 Hz, 1 H) 8,02 (m 1H) 8,18 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 10,47 (s, 1H)

### Intermediário 122

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-({2-cloro-5-metoxi-4-[(E)-2-metoxivinil]fenil}amino)-3-oxo-propil](metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma suspensão de (metoximetil)trifenilfosfônio (0,83 g, 2,43 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (4,3 ml) foi adicionada, gota a gota, uma solução de bis(trimetilsilil)amida de lítio 1M (2,43 ml, 2,43 mmole) a 0 °C e sob atmosfera de azoto. A mistura foi agitada durante 30 minutos e, em seguida, acrescentou-se gota a gota uma solução de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-((3-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)-ciclo-hexilo (Intermediário 43; 0,41 g, 0,69 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (2,1 ml). A reação foi agitada durante 30 minutos a 0 °C, e durante 1,5 horas à temperatura ambiente. O produto bruto foi adicionado a uma solução saturada de cloreto de amônio e extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido cor de laranja. Este produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/isopropanol (93:7), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (56%).

EMBR (m/z):620 (M+1)<sup>+</sup>

### Intermediário 123

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{{2-cloro-5-metoxi-4-(2-oxoetil)fenil}amino)-3-oxopropil}-(metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-({2-cloro-5-metoxi-4-[(E)-2-metoxivinil]fenil}amino)-3-oxopropil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 122; 0,36 g, 0,17 mmole) em tetra-hidrofurano anidro (0,5 ml) foi adicionado, gota a gota, ácido clorídrico 2M (0,34 ml, 0,7 mmole). A mistura foi agitada a 65 °C durante 5 horas e meia. Uma mistura de água/gelo foi vertida sobre a reação e, em seguida, extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, seca e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/metanol (95:5), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um óleo (90%).

EMBR (m/z): 606 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 124**

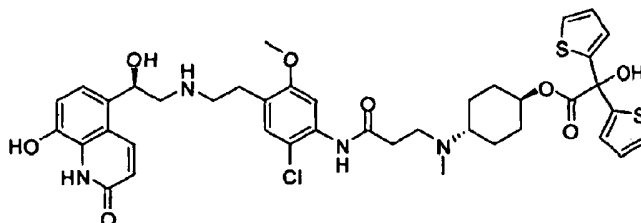
**hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-(2-{[(2R)-2-{[terc-butil (dimetil)silil] oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-5-metoxi-4-(2-oxoetil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 123; 173 mg, 0,16 mmole) em metanol (1,73 ml) foi adicionado (2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (78 mg, 0,2 mmole), diisopropiletilenodiamina (0,03 ml, 0,2 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (108 mg, 0,51 mmole). A mistura reacional foi agitada durante 2,5 horas à temperatura ambiente. A 0 °C, a mistura foi adicionada a 20 ml de bicarbonato a 4% e em seguida o produto bruto foi extraído com acetato de etilo. Lavou-se com água e salmoura, secou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/metanol (9:1), obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido amarelo (52%).

EMBR (m/z): 924 (M+1)<sup>+</sup>

**Exemplo 20**

**Fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-4-(2-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido sob a forma de um sólido branco (79%) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[4-(2-{[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-2-cloro-5-metoxifenil]-amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 124; 70 mg, 0,08 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,049 ml, 0,3 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de maceração com acetonitrilo.

EMBR (m/z): 809 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 ppm 1,34 (br.s. 4H) 1,70 (b.s. 2H) 1,88 (b.s. 2H) 2,20 (s. 3H) 2,51 (m 1H) 2,67 (br.s. 2H) 2,78 (br.s. 2H) 3,26 (c.s. 3H) 3,67 (s 3H) 4,63 (m.1H) 5,08 (br.s. 1H) 6,45 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,84 - 6,95 (m, 3 H) 7,01-7,08 (m, 2 H) 6,99-7,07 (m 3H) 7,16-7,23 (m, 2 H) 7,40 (d, J=6,00 Hz, 1 H) 7,71 (s 1H) 8,12 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H)

**Intermediário 125**

**Hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{2-cloro-5-metoxi-4-[(E)-2-metoxivinil]fenoxi}propil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

O composto do título foi obtido (59%) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi)propil](metil)amino]ciclo-hexilo

(Intermediário 57; 282 mg, 0,48 mmole), cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (423 mg, 1,2 mmole) e bis(trimetilsilil)amida de lítio 1 M (1,2 ml, 1,2 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 122, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com éter/metanol (9:1).

EMBR (m/z): 607 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 126**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[2-cloro-5-metoxi-4-(2-oxoetil)fenoxi] propil)(metil)amino]-ciclo-hexilo**

O composto do título foi obtido (81%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{2-cloro-5-metoxi-4-[(E)-2-metoxivinil]fenoxi}propil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 125; 193 mg, 0,28 mmole) e ácido clorídrico 2N (0,42 ml, 0,84 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 123, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/metanol (95:5).

EMBR (m/z): 593 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 127**

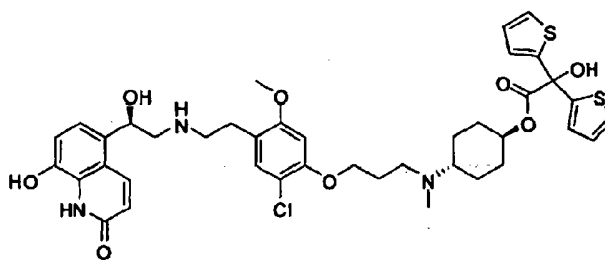
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[4-(2-{[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]-propil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo (40%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[2-cloro-5-metoxi-4-(2-oxoetil)fenoxi]propil)(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 126; 137 mg, 0,23 mmole), acetato de (2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (109 mg, 0,28 mmole), diisopropiletilenodiamina (0,048 ml, 0,28 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (103 mg, 0,46 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 124, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 911 (M+1)<sup>+</sup>

**Exemplo 21**

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[2-cloro-4-(2-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-metoxifenoxi]propil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido sob a forma de um sólido branco (77%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[4-(2-[[ (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 127; 83 mg, 0,09 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,06 ml, 0,4 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de maceração com acetonitrilo.

EMBR (m/z): 796 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (m., 4H) 1,76 (s. lg., 2 H) 1,87 (s. lg., 2 H) 1,94 (s. lg., 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,44 (s. lg., 2 H) 2,50 (s. lg., 1 H) 2,61 (m., 2 H) 2,78 (s. lg., 3 H) 2,92 (br.s., 4H) 3,84 (s., 3 H) 4,13 (s. lg., 2 H) 4,72 (s. lg., 1 H) 5,23 (s. lg., 1 H) 6,56 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 6,77 (s., 1 H) 6,94 - 7,04 (m, 3 H) 7,10-7,17 (m, 3 H) 7,22 (s., 1 H) 7,31 (br.s., 1 H) 7,50 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1H)

### Intermediário 128

#### 4-amino-5-iodo-2-metoxibenzoato de metilo

A uma solução de 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (13 g, 0,07 mole) em ácido acético (300 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de monocloreto de iodo (11,5 g, 0,07 mole) em ácido acético (50 ml). A mistura foi agitada durante 1,5 horas à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado e lavado com éter. Em seguida, dissolveu-se com bicarbonato a 4% e extraiu-se com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e o solvente foi removido sob pressão reduzida,, obtendo-se o composto do título na forma de um sólido branco (88%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 308 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 129****4-amino-5-ciano-2-metoxibenzoato de metilo**

Uma solução de 4-amino-5-iodo-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediário 128; 5 g, 16,28 mmole) e dicianozinco (1,5 g, 12,77 mmole) em dimetilformamida (50 ml) num frasco Schlenck foi desgaseificada com azoto. Em seguida, adicionou-se tetraquis (1 g, 0,87 mmole) e a mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 2 horas. Adicionou-se água à mistura reacional e o produto bruto foi extraído com acetato de etilo, a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi tratado com metanol e éter, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido amarelo (76%).

EMBR (m/z): 207 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 130****2-amino-5-(hidroximetil)-4-metoxibenzonitrilo**

A uma solução de 4-amino-5-ciano-2-metoxibenzoato de metilo (Intermediário 129; 0,59 g, 2,88 mmole) em tetra-hidrofurano (40 ml) foi adicionado tetra-hidrobórato de lítio 2 M gota a gota (21,7 ml, 43,4 mmole), a 0 °C, sob atmosfera de azoto. Após 5 minutos, adicionou-se etanol gota a gota (7,5 ml). A mistura foi agitada durante cinco dias à temperatura ambiente. Em seguida, o produto bruto foi vertido numa solução saturada de cloreto de amónio e gelo, e agitou-se durante 10 minutos. O produto bruto foi extraído com acetato de etilo, lavou-se com água e salmoura, secou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida para se obter o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (81%).

EMBR (m/z): 179 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 131****2-amino-5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-metoxibenzonitrilo**

Obtido sob a forma de um sólido branco (79%) a partir de 2-amino-5-(hidroximetil)-4-metoxibenzonitrilo (Intermediário 130; 0,44 g, 2,35 mmole), terc-butilclorodimetilsilano (0,71 g, 4,71 mmole) e imidazol (0,48 g, 7,05 mmole) de acordo com

o procedimento experimental descrito para o Intermediário 39. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z):293(M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 132**

##### **5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-isocianato-4-metoxibenzonitrilo**

Obtido sob a forma de um sólido amarelo (56%) a partir de 2-amino-5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-metoxibenzonitrilo (Intermediário 131, 0,64 g, 1,87 mmole), trifosgeno (0,21 g, 0,69 mmole) e trietilamina (0,52 ml, 3,73 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 59. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z):319(M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 133**

##### **Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-ciano-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um sólido amarelo (14%) a partir de 5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2-isocianato-4-metoxibenzonitrilo (Intermediário 132; 0,48 g, 1,51 mmole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo (Intermediário 5, 0,44 g, 1,13 mmole) e diisopropiletilenodiamina (0,6 ml, 3,44 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 61, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/isopropanol (9:1).

EMBR (m/z):714(M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 134**

##### **hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[[2-ciano-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino]carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido como espuma (72%) a partir de hidroxi-(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-ciano-5-metoxifenil]amino]-

carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 133; 155 mg ; 0,17 mmole) e ácido clorídrico 1 M (0,65 ml, 0,65 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/isopropanol (9:1).

EMBR (m/z):600(M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 135**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-([[(2-ciano-4-formil-5-metoxifenil)amino]carbonil)oxi]etil](metil)-amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de uma espuma amarela (94%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-([[(2-ciano-4-5-metoxifenil)amino]carbonil(hidroximetil))oxi]etil}(metil)-amino]ciclo-hexilo (Intermediário 134; 68 mg, 0,11 mmole) e óxido de manganês (IV) (106 mg, 1,22 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z):598(M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 136**

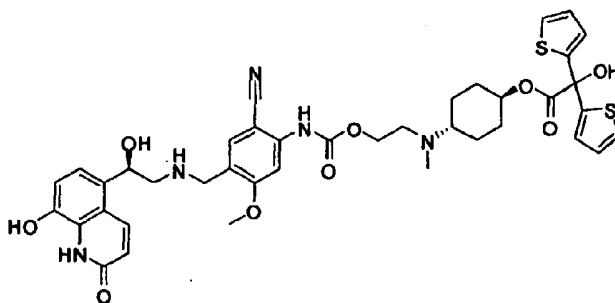
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-([[(4-[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-ciano-5-metoxifenil]amino]carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de uma espuma (77%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-([[(2-ciano-4-formil-5-metoxifenil)amino]carbonil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 135; 62 mg, 0,1 mmole), acetato de (2R)-2-{[terc-butil-(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (50 mg, 0,13 mmole), diisopropiletilenodiamina (0,02 ml, 0,14 mmole) e triacetoxiboro-hidreto (70 mg, 0,33 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 135. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z):917(M+1)<sup>+</sup>

**Exemplo 22**

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([2-ciano-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-carbonil)-oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido sob a forma de um sólido branco (79%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([4-([[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}-metil)-2-ciano-5-metoxifenil]amino}carbonil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 136; 75 mg, 0,08 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,05 ml, 0,31 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1, seguido de maceração com acetonitrilo.

EMBR (m/z): 802 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8 ppm 1,37 (br.s., 4H); 1,73 (m., 2H); 1,91 (m., 2H); 2,22 (s., 3H); 2,43 (b.s., 1H); 2,66 (m., 2H); 2,73 (m., 2H); 3,76 (m., 2H); 3,81 (s., 3H); 4,12 (m., 2H); 4,69 (b.s., 1H); 5,10 (m., 1H); 6,50 (d., J=12 Hz, 1H); 6,89-7,01 (m., 3H); 7,06 (m., 3H); 7,13 (s., 1H); 7,25 (b.s., 1H); 7,46 (d., J=6 Hz, 1H); 7,68 (s., 1H); 8,13 (d., J=12 Hz, 1H); 9,71 (s., 1H); 10,37 (b.s., 1H).

**Intermediário 137****ácido 4-amino-2,5-difluorobenzóico**

A uma solução de 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo (6,21 g, 38,28 mmole) em dioxano (32,5 ml) foi adicionado 52,2 ml de ácido sulfúrico a 73% p/p. A mistura reacional foi agitada a 80 °C durante 96 horas. O produto bruto foi vertido em 250 ml de água, basificou-se com hidróxido de sódio a 32%

até pH básico e lavou-se com cloreto de metileno. A fase aquosa foi neutralizada com ácido clorídrico 5N e o produto bruto foi extraído com acetato de etilo, lavou-se com salmoura, secou-se e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (42%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 174 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 138**

#### **4-amino-2,5-difluorobenzoato de etilo**

Uma solução de ácido 4-amino-2,5-difluorobenzóico (Intermediário 137; 2,7 g; 0,015 mole) em 1,25 ml de cloreto de hidrogénio em etanol (91 ml, 0,113 mole) foi agitada durante 24 horas a 60 °C. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi tratado com água e bicarbonato sólido para se obter um pH básico. Após alguns minutos de agitação, realizou-se uma extração com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido branco (92%), o qual foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

EMBR (m/z): 202 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 139**

#### **(4-amino-2,5-difluorofenil)metanol**

Obtido na forma de um sólido cor de laranja (98%) a partir de 4-amino-2,5-difluorobenzoato de etilo (Intermediário 138; 2,89 g, 0,013 mole) e hidreto de lítio e alumínio (26,5 ml, 0,02 mole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 38. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z): 160 (M+1)<sup>+</sup>

### **Intermediário 140**

#### **[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,5-difluorofenil]amina**

Obtido na forma de um sólido (85%) a partir de (4-amino-2,5-difluorofenil)metanol (Intermediário 139; 2,48 g, 0,01 mole), dimetilaminopiridina (0,18 g, 0,001 mmole), trietilamina (6,3 ml, 0,04 mmole) e terc-butilclorodimetilsilano (4,56 g, 0,03 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 92, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com hexano/acetato de etilo.

EMBR (m/z): 274 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 141**

##### **terc-butil[(2,5-difluoro-4-isocianatobenzil)oxi]dimetilsilano**

Obtido sob a forma de um óleo (99%) a partir de [4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2,5-difluorofenil]-amina (Intermediário 140; 0,4 g, 1,46 mmole), trifosgênio (0,15 g, 0,53 mmole) e trietilamina (0,4 ml, 2,93 mmole) seguindo o procedimento experimental descrito para o Intermediário 59. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z): 300 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 142**

##### **hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-d-[[2-[[[4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2,5-difluorofenil]amino]-carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (41%) a partir de terc-butil[(2,5-difluoro-4-isociana-tobenzil)oxi]dimetilsilano (Intermediário 141; 0,43 g, 1,46 mmole), hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 60; 0,57 g, 1,46 mmole) e diisopropiletilenodiamina (0,38 ml, 2,22 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 61 (tempo de reação e temperatura: 24 horas a 60 °C), seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/etanol (9:1).

EMBR (m/z): 695 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 143**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([4-([2,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]amino)carbonil)oxi]etil](metil)-amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um sólido branco (98%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([4-([2,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]amino)carbonil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 142; 0,42 g, 0,61 mmole) e ácido clorídrico 1 M (1,83 ml, 1,83 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 42, seguido de purificação por cromatografia em coluna com gel de sílica e eluição com cloreto de metileno/etanol (9:1).

EMBR (m/z): 581 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 144**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([2,5-difluoro-4-formilfenil]amino)carbonil]oxi]etil](metil)-amino]ciclo-hexilo**

Obtido sob a forma de um óleo incolor (87%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([2,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]amino)carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 143; 0,35 g, 0,6 mmole) e de óxido de manganês (IV) (0,57 g, 6,6 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 43. O produto bruto obtido foi utilizado no passo seguinte sem tratamento adicional.

EMBR (m/z): 579 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 145**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-([2,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenil]amino)carbonil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil)-2,5-difluorofenil]-amino]carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

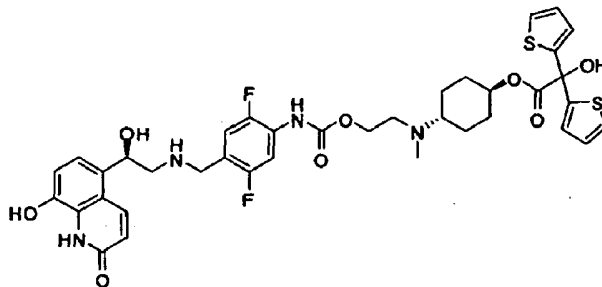
Obtido sob a forma de um óleo incolor (63%) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([2,5-difluoro-4-formilfenil]amino)carbonil]oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo (Intermediário 144; 0,3 g, 0,52 mmole), acetato de (2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-

1,2-di-hidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) (0,24 g, 0,62 mmole), diisopropiletilenodiamina (0,1 ml, 0,62 mmole) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,23 g, 1,04 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Intermediário 124, seguido de purificação por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2).

EMBR (m/z): 898 (M+1)<sup>+</sup>

### Exemplo 23

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([2,5-difluoro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Obtido sob a forma de um sólido branco (81%) a partir de hidroxi-(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([4-({[(2R)-2-[[terc-butil(dietil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}-metil)-2,5-difluorofenil]-amino}carbonil)oxi]etil}(metil)-amino]ciclo-hexilo (Intermediário 145; 0,29 g, 0,32 mmole) e trifluoridrato de trietilamina (0,22 ml, 1,39 mmole) de acordo com o procedimento experimental descrito para o Exemplo 1. O produto bruto obtido foi macerado com acetonitrilo para se obter o composto do título.

EMBR (m/z): 783 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,37 (m., 4H); 1,71 (m., 2H); 1,92 (m., 2H); 2,21 (s., 3H); 2,42 (b.s., 1 H); 2,66 (m., 4H); 3,72 (m., 2H); 4,11 (m., 2H); 4,69 (b.s., 1H); 5,05 (m., 1H); 6,47 (d., J=12 Hz, 1H); 6,88-6,93 (m., 1H); 6,97 (m., 2H); 7,09 (m., 3H); 7,25 (m., 2H); 7,46 (d., J=6 Hz; 2H); 8,14 (d., J=12 Hz, 1H); 9,50 (s., 1H); 10,35 (b.s., 1H).

**Intermediário 146****ácido 2,2-dimetilbut-3-enóico**

Dissolveu-se 2,11 ml (20,31 mmole) de dietilamina em 9 ml de THF num frasco Schlenck. Depois de se arrefecer para -78 °C, adicionou-se 8,60 ml (21,5 mmole) de n-butil-lítio. A solução foi agitada a 0 °C durante 15 minutos. O sistema foi de novo arrefecido até -78 °C e uma solução de 1,0 g (9,69 mmole) de ácido (E)-2-metilbut-2-enóico em 9 ml de THF foi adicionada. A solução amarela foi agitada 30 minutos a 0 °C e arrefeceu-se uma vez mais para -78 °C. Acrescentou-se lentamente 0,92 ml de sulfato de dimetilo em 22 ml de THF. O sistema foi agitado a -78 °C durante 30 minutos e 1 hora à temperatura ambiente. Excesso de água foi então adicionado e lavou-se três vezes com éter dietílico. A fase aquosa foi acidificada, a 0 °C, com ácido clorídrico concentrado, e extraída três vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada para se obter um composto puro o suficiente para continuar com a síntese.

**Intermediário 147****N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]-2,2-dimetilbut-3-enamida**

Dissolveu-se 0,87 g (7,62 mmole) de ácido 2,2-dimetilbut-3-enóico em 1,79 ml (24,51 mmole) de cloreto de tionilo e o sistema foi agitado 4 h a 100 °C. O cloreto de tionilo em excesso foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em 28 ml de THF e adicionado lentamente, a -20 °C, a uma solução do Intermediário 39 (2,1 g; 6,12 mmole) e 1,71 ml (12,27 mmole) de trietilamina em 32 ml de THF. O sistema foi agitado 20 minutos à temperatura de -20 °C, e à temperatura ambiente durante a noite. O produto bruto foi vertido em 75 ml de uma solução a 4% de hidrogenocarbonato de sódio e o composto foi extraído com 75 ml de acetato de etilo, que foi por sua vez lavado com água, seco e concentrado obtendo-se 2,42 g de um óleo (composto desejado com Intermediário 39). Após purificação cromatográfica SP1 (de hexano para hexano:acetato de etilo 8:2), 0,89 g do composto do título puro (rendimento de 37%) foi obtido na forma de um óleo incolor.

**Intermediário 148****N-[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]-2,2-dimetil-3-oxopropanamida**

Dissolveu-se 0,95 g (2,39 mmole) de Intermediário 147 em 19 ml de THF. Sob atmosfera de árgon, adicionou-se 0,56 g (4,78 mmole) de N-óxido de N-metilmorfolina e 0,73 ml (0,18 mole) de uma solução aquosa a 4% de OsO<sub>4</sub>. O sistema foi agitado a 30 °C durante a noite. Acrescentou-se mais 0,36 ml de solução de OsO<sub>4</sub> e a agitação continuou durante 6 horas. Os solventes foram removidos sob vácuo, o resíduo foi suspenso em 100 ml de água e extraiu-se com 100 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo (1,08 g de um sólido castanho correspondente ao diol intermediário) foi suspenso em 8,2 ml de THF + 1,3 ml de água. Juntou-se 0,77 g (3,59 mmole) de periodato de sódio e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi suspenso em hidrogenocarbonato de sódio a 4% e extraiu-se com 2x50 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada, obtendo-se 0,89 g de um óleo escuro (45% do composto em epígrafe e 55% de derivado dessililado) que foi usado como tal no passo seguinte.

**Intermediário 149****hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 0,63 g (1,58 mmole) de Intermediário 148 em 12,6 ml de THF. Acrescentou-se 0,69 g (1,96 mmole) de Intermediário 5 e 0,225 ml de ácido acético e o sistema foi agitado a 65 °C durante a noite. Depois de arrefecer externamente com um banho de gelo, juntou-se 1,08 g (5,11 mmole) de cianoboro-hidreto de sódio e a agitação prosseguiu durante 15 minutos a 5 °C, e 45 minutos à temperatura ambiente. A solução foi vertida em 50 ml de solução a 4% de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se com 3x30 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas foram lavadas com solução de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura, secou-se e concentrou-se, obtendo-se 1,0 g de um óleo castanho (mistura

de complexos contendo 7% do produto em título e 6% do derivado correspondente dessililado) que foi utilizado como tal no passo sintético seguinte.

#### **Intermediário 150**

**hidroxi (di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopropil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

Arrefeceu-se 1,0 g da mistura de complexos de Intermediário 149 em 20,1 ml de THF para 5 °C, enquanto se vertia 0,707 ml de ácido clorídrico aquoso 1 N. O sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 3 h. Depois de arrefecer novamente, adicionou-se 40 ml de água e o pH foi ajustado a cerca de 8 por adição de NaHCO<sub>3</sub> sólido. A mistura foi extraída com 2x30 ml de acetato de etilo, lavada com 4% de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura, seca e concentrada. O resíduo (0,88 g de um óleo escuro contendo 11% do produto do título) foi purificado através de um cartucho SP1, eluindo-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/MeOH 95:5 e obtendo-se 0,104 g de um sólido esbranquiçado (pureza por HPLC de 67%).

#### **Intermediário 151**

**hidroxi (di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-cloro-4-formil-5-metoxifenil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopropil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 104 mg do Intermediário 150 (pureza de 67%) em 2,08 ml de Cl<sub>3</sub>CH e adicionou-se 98 mg de MnO<sub>2</sub> ativado. O sistema foi agitado durante a noite a 45 °C. Depois de se filtrar através de um filtro de terra de diatomáceas, o filtrado foi concentrado, obtendo-se 101 mg de um óleo cor de laranja (64% de pureza), que foi utilizado como tal no passo seguinte.

#### **Intermediário 152**

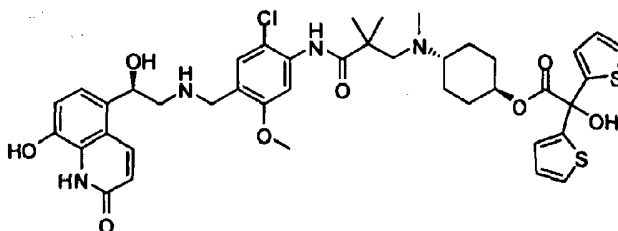
**hidroxi (di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-cloro-4-(([(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopropil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 101 mg do Intermediário 151 (pureza de 64%) em 1 ml de MeOH. Adicionou-se 51 mg (0,13 mmole) de 5-((1R)-

2-amino-1-([terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona ( preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931), 0,023 ml (0,13 mmole) de diisopropiletilamina e 72 mg (0,34 mmole) de triacetoxiboro-hidreto de sódio e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 2,5 horas. O produto bruto foi vertido sobre 25 ml de solução a 4% de NaHCO<sub>3</sub> e extraiu-se com 3x15 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução a 4% de NaHCO<sub>3</sub>, salmoura, foi seca e concentrada, obtendo-se 147 mg de um sólido. Após purificação cromatográfica através do sistema SP1 (Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> para Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/MeOH 9:1) obteve-se 96 mg do composto do título.

#### Exemplo 24

**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{[2-cloro-4-({[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-2,2-dimetil-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo**



Dissolveu-se 90 mg (0,08 mmole) de Intermediário 152 (86% de pureza por HPLC) em 2,7 ml de THF. Adicionou-se 0,054 ml (0,33 mmole) de Et<sub>3</sub>N(HF)<sub>3</sub> e o sistema foi agitado durante a noite à temperatura ambiente. O solvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo foi suspenso em 20 ml de água. NaHCO<sub>3</sub> sólido foi adicionado até à saturação, acrescentou-se 5 ml de Cl<sub>3</sub>CH e o sistema foi agitado durante 1 h. Juntou-se mais 20 ml de clorofórmio e água. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secos e concentrados. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2) obtendo-se o composto em epígrafe na forma de um sólido (98% de pureza, rendimento de 44%) incolor.

EMBR (m/z): 823 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (s., 6H) 1,36 (s. lg., 4 H) 1,76 (s. lg., 2 H) 1,94 (s. lg., 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,48 - 2,50 (m, 1 H) 2,59 (s. lg., 2 H) 2,63-2,72 (s. lg., 2 H) 3,58

- 3,64 (m, 5 H); 3,71 (s., 3H) 4,69 (s. lg., 1 H) 5,02 (s. lg., 1 H) 6,46 (d,  $J=9,89$  Hz, 1 H) 6,86 - 6,90 (m, 2 H) 6,97 (dd,  $J=5,08, 3,71$  Hz, 2 H) 7,06 (m., 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,46 (d.,  $J=6$  Hz, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,13 (d,  $J=9,89$  Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H)

### **Intermediário 153**

#### **Éster metílico do ácido cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzóico**

A uma suspensão de 10 g (48 mmole) de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico em 50 ml de  $H_2O$  adicionou-se  $HBF_4$  (16,2 ml, solução aquosa a 48%). O bolo branco foi então arrefecido para 0 °C e  $NaNO_2$  (3,76 g em 30 ml de  $H_2O$ ) foi adicionado gota a gota (funil de adição, 10 minutos). A suspensão tornou-se amarelo brilhante. Agitou-se a essa temperatura durante 30 minutos. O precipitado branco foi recolhido por filtração para isolar um sal de diazónio (peso húmido: 12,97 g). O sal de diazónio foi suspenso em  $AcOH$  glacial (500 ml) e a suspensão resultante foi agitada a 100 °C durante 1 hora (tornando-se uma solução castanha). Foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante duas horas adicionais. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo oleoso castanho foi suspenso em salmoura (500 ml) e extraiu-se com  $EtOAc$  (3x300 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo castanho que foi tratado com  $NaOH$  0,5 M em  $MeOH$  (150 ml) e agitou-se à temperatura ambiente durante 90 min. Agitou-se à temperatura ambiente durante 3 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi redissolvido em  $H_2O$  (250 ml). A solução aquosa foi acidificada a  $pH = 2$  com  $HCl$  5N e extraiu-se com  $CH_2Cl_2$  (3x250 ml). Precipitou um sólido que foi filtrado, lavado com  $Et_2O$  e seco na estufa (45 °C, 90 min), obtendo-se 4,3 g de um sólido castanho-escuro que foi diretamente purificado por cromatografia em coluna numa coluna da Merck (sílica 80g, adaptador Luer) utilizando o sistema SP1 com  $CH_2Cl_2$  (A) e  $CH_2Cl_2/EtOAc$  a 8:2 (B) como eluentes (0% a 25% de B em 19 volumes de coluna e 25% a 60% de B em 10 volumes de coluna, 100 ml/min). As frações apropriadas foram recolhidas e o solvente foi removido, obtendo-se 2,9 g (rendimento de 27%) de um sólido vermelho pálido.

**Intermediário 154****2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol**

Dissolveu-se 1,1 g (5,08 mmole) de Intermediário 153 em 30 ml de THF. A solução foi arrefecida para 0 °C e juntou-se gota a gota 9,65 ml (9,65 mmole) de uma solução de LiAlH<sub>4</sub> em THF. O sistema foi agitado 10 minutos a 0 °C e depois 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se um excesso de 25% de solução de hidreto e a agitação prosseguiu durante 2 h à temperatura ambiente e 30 minutos a 45 °C. Depois de arrefecer novamente para 0 °C, adicionou-se lentamente 100 ml de solução saturada de tartarato de sódio e potássio. O composto foi extraído com 2x200 ml de acetato de etilo, secou-se e concentrou-se, obtendo-se 930 mg de resíduo. Purificação cromatográfica (sistema SP1 eluindo-se com Cl<sub>3</sub>CH para Cl<sub>3</sub>CH/MeOH 9:1) originou 459 mg (rendimento de 46%) do composto do título puro.

**Intermediário 155****[4-(4-bromobutoxi)-5-cloro-2-metoxifenil]metanol**

Uma mistura de 391 mg (2,04 mmole) de Intermediário 154, 1,48 ml (12,27 mmole) de 1,4-dibromobutano e 577 mg (4,09 mmole) de carbonato de potássio em 9,2 ml de acetona, sob atmosfera de Ar, foi aquecida a 75 °C num forno de microondas. Após filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado cromatograficamente (sistema SP1, eluindo-se com hexano para hexano/EtOAc 1:1), obtendo-se 264 mg (rendimento de 39%) do composto do título.

**Intermediário 156****hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[{4-[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]butil}(metil)amino]-ciclohexilo**

Uma solução de 230 mg (0,71 mmole) de Intermediário 155, 256 mg (0,71 mmole) de Intermediário 5 e 0,19 ml (1,4 mmole) de trietilamina em 7 ml de MeCN e 5 ml de THF foi aquecida a 70 °C durante 24 h. A solução foi concentrada, adicionou-se 85 ml de Cl<sub>3</sub>CH e 40 ml de água, e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi purificado cromatograficamente (sistema SP1, Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> para Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/EtOH

9:1), obtendo-se 170 mg (rendimento de 43%) do composto do título puro.

#### **Intermediário 157**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[4-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi) butil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 170 mg (0,29 mmole) de Intermediário 156 em 3,9 ml de clorofórmio. Adicionou-se 321 mg (3,14 mmole) de MnO<sub>2</sub> ativado, às porções, durante 45 minutos, e o sistema foi agitado a 45 °C durante 3 h. Depois de filtrar as substâncias inorgânicas e lavar com 48 ml de Cl<sub>3</sub>CH, o filtrado foi concentrado, obtendo-se 167 mg do composto em título suficientemente puro para ser usado no passo seguinte.

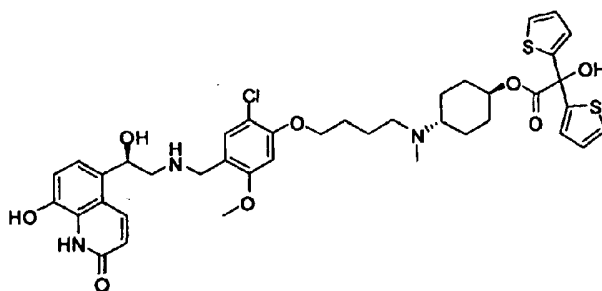
#### **Intermediário 158**

**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[4-[4-({[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenoxi]butil}(metil)amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 163 mg (0,26 mmole) de Intermediário 157, 125 mg (0,32 mmole) de acetato de 5-((1R)-2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acordo com a Preparação 8 de US20060035931) e 0,056 ml (0,32 mmole) de diisopropiletilamina em 1,3 ml de metanol. Adicionou-se 117 mg (0,52 mmole) de triacetoxiboro-hidreto de sódio e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 3,5 h. O solvente foi eliminado sob vácuo e juntou-se 16 ml de 4% de NaHCO<sub>3</sub>. O composto foi extraído com 120 ml de acetato de etilo e a solução foi seca e concentrada, obtendo-se um resíduo que foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa (Sistema 2), obtendo-se 173 mg do composto em epígrafe (rendimento de 71%).

#### **Exemplo 25**

**Fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[4-[2-cloro-4-({amino[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]}metil)-5-metoxifenoxi]butil}(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2)**



Dissolveu-se 170 mg (0,18 mmole) do Intermediário 158 em 9 ml de THF. Adicionou-se 0,13 ml (0,80 mmole) de  $\text{Et}_3\text{N}(\text{HF})_3$  e o sistema foi agitado a temperatura ambiente durante a noite. O resíduo sólido foi decantado, tratado com MeCN e filtrado, obtendo-se 136 mg do composto em epígrafe (rendimento de 88%).

EMBR (m/z): 796 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,44 (s. lg., 4 H) 1,66 (br.s., 2 H) 1,80 (br.s., 4 H) 1,98 (br.s., 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,58 - 2,67 (m, 2 H) 2,80 (s. lg., 2 H) 3,84 (s., 3 H) 4,15 (s. lg., 2 H) 4,75 (br.s., 1 H) 5,21 (s. lg., 1 H) 6,53 (d, J=9,05 Hz, 1 H) 6,78 (s. 1H) 6,93 - 7,04 (m, 2 H) 7,11 (m., 3H) 7,31 (br.s., 1 H) 7,41 (s., 1H) 7,51 (d, J=7,5 Hz, 2 H) 8,18 (d, J=9,05 Hz, 1 H)

#### Intermediário 159

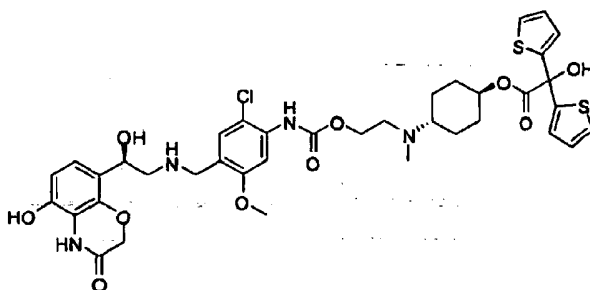
**hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[[4-((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino}carbonil)oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 100 mg (0,25 mmole) de 8-[(R)-2-amino-1-(terc-butildimetilsilanoxi)etil-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (preparação descrita em WO2008149110, Intermediário 65), 196 mg (0,26 mmole) de Intermediário 62 e 0,045 ml (0,26 mmole) de diisopropiletilamina em 3 ml de MeOH. Adicionou-se 157 mg (0,75 mmole) de triacetoxiboro-hidreto de sódio e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 2,5 h. Juntou-se 50 mg (0,24 mmole) de triacetoxiboro-hidreto de sódio e a agitação prosseguiu durante a noite. Após três novas adições de 50 mg de hidreto, cada uma seguida de um período de agitação de 2 horas, os solventes foram eliminados e o resíduo foi tratado com 20 ml de solução de  $\text{NaHCO}_3$  a 4%. O sistema foi extraído exaustivamente com acetato de etilo,

secou-se e concentrou-se, obtendo-se 220 mg de composto em bruto. Após purificação cromatográfica (eluição de SP1 com  $\text{Cl}_3\text{CH}$  para  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{MeOH}$  9:1), obteve-se 147 mg do composto em epígrafe (rendimento de 59%).

#### Exemplo 26

**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de (trans-4-[[2-[[[2-cloro-4-(([(2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]amino)-carbonil]-oxi]etil](metil)amino]ciclo-hexilo**



Dissolveu-se 140 mg (0,15 mmole) de Intermediário 159 em 6 ml de THF. Sob uma atmosfera de árgon, adicionou-se 0,15 ml (0,94 mmole) de  $\text{Et}_3\text{N}(\text{HF})_3$  e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 18 h e arrefecido externamente com um banho de acetona/gelo seco. O sobrenadante foi rejeitado e o resíduo oleoso foi agitado durante 5 minutos, com 8 ml de THF, o qual foi novamente rejeitado. O resíduo foi tratado com 8 ml de MeCN durante 10 minutos, e o sólido assim obtido foi filtrado, lavado com um pouco de MeCN e éter etílico e seco num exsiccador de vácuo, a 40 °C durante 2 h. Obteve-se 68 mg (rendimento de 52%) do composto do título puro.

EMBR (m/z): 815 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (m., 4H); 1,72 (m., 2H); 1,91 (m., 2H); 2,22 (s., 3H); 2,42 (b.s., 1H); 2,58 (m., 2H); 2,65 (m., 2H); 3,75 (m., 5H); 4,10 (m., 2H); 4,46 (s., 2H); 4,70 (b.s., 1H); 4,89 (b.s., 1H); 6,49 (d., J=6 Hz, 1H); 6,86 (d., J=6 Hz, 1H); 6,95-6,99 (m., 2H); 7,06 (m., 2H); 7,20 (s., 1H); 7,25 (b.s., 1H); 7,37 (s., 1 H); 7,47 (d., J=6 Hz; 1H); 8,99 (s., 1H); 9,92 (b.s., 1 H).

**Intermediário 160****9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de metilo**

Dissolveu-se 3,25 g (13,53 mmole) de metil-9H-xanteno-9-carboxilato de metilo em 70 ml de THF, arrefeceu-se a solução com um banho de gelo e adicionou-se 10,15 ml (20,29 mmole) de uma solução 2M de LDA, gota a gota, enquanto se mantinha a temperatura a 0 °C. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, adicionou-se 1,68 ml (27,06 mmole) de iodometano, gota a gota, e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi vertida sobre excesso de solução saturada de cloreto de amônio e extraiu-se três vezes com éter etílico. Após lavagem com salmoura, a solução foi seca e concentrada, obtendo-se um resíduo avermelhado, que foi purificado por cromatografia em coluna (Cl<sub>3</sub>CH/hexano de 1:3 para 1:1), obtendo-se 2,6 g do composto em epígrafe (rendimento de 75%) na forma de um sólido branco.

**Intermediário 161****9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[(terc-butoxicarbonil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 405 mg (1,59 mmole) do Intermediário 160 e 420 mg (1,83 mmole) do Intermediário 3 em 40 ml de tolueno. Adicionou-se 32 mg (0,80 mmole) de hidreto de sódio (suspensão de parafina a 60%) e o sistema foi destilado a 150 °C (banho externo) até 30 ml de tolueno serem recolhidos. Adicionou-se mais 30 ml de tolueno e a destilação prosseguiu novamente. A mesma operação foi repetida duas vezes. O solvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo foi fracionado em éter etílico/NaHCO<sub>3</sub> aquoso a 4%. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada, obtendo-se 650 mg de um óleo amarelado contendo 83% do composto em epígrafe, que foi usado com tal no passo sintético seguinte.

**Intermediário 162****9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-(metilamino)-ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 650 mg (1,19 mmole) do Intermediário 161 (pureza de 83%) em 2,5 ml de dioxano. Adicionou-se 0,5 ml

(2,0 mmole) de uma solução 4M de HCl em dioxano e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 2 h. Acrescentou-se mais 0,5 ml de HCl 4M em dioxano e agitou-se durante a noite. Adicionou-se éter etílico e água e a fase aquosa foi basificada a pH 9 com carbonato de potássio e extraída duas vezes com acetato de etilo. Após secagem e concentração, obteve-se 318 mg (rendimento de 63%) do composto do título (100% de pureza) na forma de um óleo castanho claro.

#### **Intermediário 163**

**9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[(9-bromononil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 318 mg (0,90 mmole) de Intermediário 162 em 12 ml de THF. Adicionou-se 0,728 ml (3,61 mmole) de 1,9-dibromononano e 0,19 ml (1,36 mmole) de trietilamina e o sistema foi agitado a 50 °C durante 24 h. Adicionou-se mais 0,19 ml de trietilamina e continuou-se a agitar a 50 °C durante a noite. Após uma nova adição de 1,9-dibromononano (0,911 ml; 4,5 mmole) e 72 h de agitação a 70 °C, os solventes foram eliminados, adicionou-se éter etílico e os sólidos (trietilamônio bromidrato) foram filtrados. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia SP1, obtendo-se 220 mg (rendimento de 42%) do composto do título.

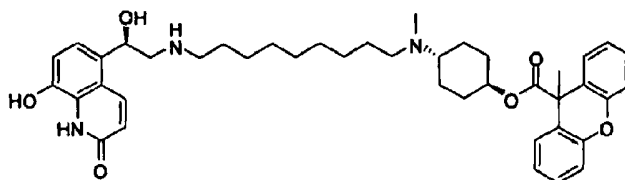
#### **Intermediário 164**

**9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[(9-{[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}nonil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

A 60 °C, agitou-se durante a noite 220 mg (0,40 mmole) de Intermediário 163, 156 mg (0,40 mmole) de acetato de (2R)-2-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etanamínio (preparado de acordo com a preparação 8 de US20060035931) e 140 mg (1,66 mmole) de hidrogenocarbonato de sódio em 5 ml de dimetilacetamida. O solvente foi eliminado sob vácuo e o resíduo foi fracionado com acetato de etilo/água. A fase orgânica foi lavada com água, seca e concentrada, obtendo-se um resíduo que foi purificado cromatograficamente (sistema SP1, eluição com Cl<sub>3</sub>CH para Cl<sub>3</sub>CH/EtOH 9:1), originando 93 mg (rendimento de 29%) do composto do título.

**Exemplo 27**

**9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[(9-{[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]-amino}nonil) (metil) amino]ciclo-hexilo**



Dissolveu-se 68 mg (0,08 mmole) do Intermediário 164 em 2 ml de THF. Adicionou-se 0,068 ml (0,42 mmole) do complexo trifluoridrato de trietilamina e o sistema foi agitado sob árgon à temperatura ambiente, durante 4 h. O sobrenadante foi rejeitado e o óleo de cor amarelada remanescente foi lavado de novo com mais THF, agitando-se durante a noite. O solvente foi novamente rejeitado e o resíduo foi seco durante a noite num exsiccador a vácuo, a 30 °C. Obteve-se 30,0 mg (rendimento de 46%) do composto do título na forma de um sólido (100% de pureza por UPLC).

EMBR (m/z): 696 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17-1,37 (br.s., 18H) 1,44-1,65 (br.s., 4H) 1,67-1,79 (c.s., 6H) 2,11 (s., 3H) 2,25-2,38 (br.s., 4H) 2,75 (t., 2H) 2,87 (br.s., 2H) 3,60 (m., 1H) 4,57 (m., 1H); 5,18 (m., 1H), 6,53 (d., J=12 Hz, 1H), 6,93 (d., J=6Hz, 1H) 7,06-7,16 (c.s., 5H) 7,23-7,34 (c.s., 4H) 8,16 (d., J=6Hz, 1H).

**Intermediário 165**

**(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de *trans*-4-[(terc-butoxicarbonil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de 1500 mg (6,81 mmole) de ácido (2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacético (pré-preparação descrita em J. Med. Chem. 1977, 20(12), 1612-1617 e em WO2002/053564) em 20 ml de THF adicionou-se 1320 mg (8,14 mmole) de carbonildiimidazol. Após agitação durante 2 h à temperatura ambiente, adicionou-se mais 1000 mg de carbonildiimidazol e a agitação prosseguiu durante outras 2 horas. A uma solução de 2810 mg (12,25 mmole) de Intermediário 3 em 20 ml de THF, adicionou-se 300 mg (7,50 mmole) de hidreto de sódio a 60% e a solução foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A solução

da imidazolidina foi adicionada à solução do alcóxido e o sistema resultante foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi vertida sobre excesso de gelo/água e foi extraída com éter etílico. A solução orgânica foi lavada sucessivamente com solução de  $\text{NaHCO}_3$  a 4%, água e salmoura. Após secagem e concentração sob vácuo, o resíduo foi purificado utilizando HPLC preparativa de fase reversa (de hexano para  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ), obtendo-se 1900 mg (rendimento de 65%) do composto do título puro.

EMBR (m/z): 432 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 166**

**(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 2,08 g (4,82 mmole) de Intermediário 165 em 60 ml de dioxano. Adicionou-se 9,50 ml de cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 72 h. Após fracionamento em éter dietílico/água, a fase aquosa foi lavada com éter, basificada com carbonato de potássio sólido e extraída com acetato de etilo. Após secagem e concentração, obteve-se 1,37 g do composto do título puro na forma de um óleo incolor.

EMBR (m/z): 332 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 167**

**(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de trans-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]ciclo-hexilo**

A partir do Intermediário 166 e seguindo o mesmo procedimento descrito para o Intermediário 60, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor com um rendimento de 58%.

EMBR (m/z): 376 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 168**

**(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de trans-4-[(2-[(2-hidroximetil)-5-metoxifenil]amino)-carbonil-4-2-cloro]oxietil(metil)amino]ciclo-hexilo**

A partir dos Intermediários 167 e 59 e seguindo os mesmos procedimentos descritos para os Intermediários 61 e

62, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor com um rendimento de 30%, usando HPLC preparativa de fase reversa (hexano/éter dietílico 10:0 a 5:5).

EMBR (m/z): 589 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 169**

**(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de *trans*-4-[[2-(((2-cloro-4-formil-6-metoxifenil)amino)carbonil)oxi)etil]-(metil)amino]ciclo-hexilo**

A partir do Intermediário 168 e seguindo o mesmo procedimento descrito para o Intermediário 43, o composto em epígrafe foi obtido com um rendimento de 77%.

EMBR (m/z): 587 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Intermediário 170**

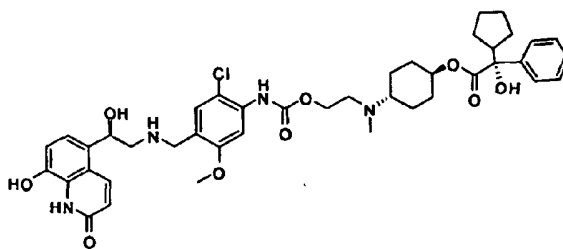
**(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de *trans*-4-[[2-[[[4-(((2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino]carbonil)oxi]etil]-(metil)amino]ciclo-hexilo**

A partir do Intermediário 169 e de acetato de (2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il-8-hidroxi)etanamínio (preparado como pela Preparação 8 de US20060035931) e seguindo o mesmo procedimento descrito para o Intermediário 64 (purificação por HPLC preparativa de fase reversa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 10:0 para 9:1), o composto em epígrafe foi obtido com um rendimento de 54%.

EMBR (m/z): 905 (M+1)<sup>+</sup>

#### **Exemplo 28**

**(2R)-Ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de *trans*-4-[[2-[[[2-cloro-4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenil]amino]-carbonil)oxi]etil]-(metil)amino]ciclo-hexilo**



A partir do Intermediário 170 e seguindo o mesmo procedimento descrito para o Exemplo 12, o composto do título foi obtido com um rendimento de 37%.

EMBR (m/z): 791 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,12 - 1,61 (m, 12 H), 1,63 - 1,82 (m, 3 H), 1,86 - 1,95 (m, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,60 - 2,68 (m, 2 H), 2,69 - 2,89 (m, 3 H), 3,74 (s, 5 H), 4,05 - 4,14 (t, 2 H), 4,50 - 4,62 (m, 1 H), 5,06 - 5,14 (m, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 6,50 (d, J=9,89 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=7,97 Hz, 1 H), 7,07 (d, J=7,97 Hz, 1 H), 7,16 - 7,40 (m, 5 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 8,11 (d, J=9,89 Hz, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 10,35 (s. lg., 1 H).

#### Intermediário 171

**(2S)-ciclopentil(hidroxi)-2-tienilacetato de *trans*-4-[(terc-butoxicarbonil) (metil)amino]ciclo-hexilo**

A uma solução de 450 mg (1,99 mmole) de ácido (2S)-ciclopentil(hidroxi)-2-tienilacético (preparação descrita no J. Med. Chem. 1977, 20(12), 1612-1617 e em WO2002/053564) em 6 ml de THF, adicionou-se 387 mg (2,39 mmole) de carbonildiimidazol. Depois de se agitar durante 3 h à temperatura ambiente, adicionou-se 387 mg de carbonildiimidazol e a agitação prosseguiu durante mais 2 h. A uma solução de 822 mg (3,58 mmole) de Intermediário 3 em 2 ml de THF, adicionou-se 87 mg (2,18 mmole) de hidreto de sódio a 60% e a solução foi agitada durante 5 horas à temperatura ambiente. A solução de imidazolida foi adicionada à solução do alcóxido e o sistema resultante foi agitado à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi vertida sobre excesso de gelo/água e foi extraída com éter etílico (2x100 ml). A solução orgânica foi lavada sucessivamente com solução de NaHCO<sub>3</sub> a 4%, água e salmoura. Depois de se secar e concentrar sob vácuo, obteve-se 1048 mg de um óleo amarelado contendo 60% do produto do título, que foi utilizado como tal no passo sintético seguinte.

**Intermediário 172**

**(2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-(metilamino)ciclo-hexilo**

Dissolveu-se 1048 mg (1,44 mmole) de Intermediário 171 em 24 ml de dioxano. Adicionou-se 4,80 ml de cloreto de hidrogénio 4N em dioxano e o sistema foi agitado à temperatura ambiente durante 24 h. Após fracionamento em éter dietílico/água, a fase aquosa foi lavada com éter, basificada com hidrogenocarbonato de potássio sólido e extraiu-se com acetato de etilo. Após secagem e concentração, obteve-se 295 mg (rendimento de 59%) do composto do título puro na forma de um óleo incolor.

EMBR (m/z): 338 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 173**

**(2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-[(2-hidroxietil) (metil) amino]ciclo-hexilo**

A partir do Intermediário 172 e seguindo o mesmo procedimento descrito para o Intermediário 60, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 73%.

EMBR (m/z): 382 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 174**

**(2S)-ciclopentil(hidroxi)-2-tienilacetato de trans-4-[[2-[(2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil] amino)-carbonil]oxi]etil} (metil) amino]ciclo-hexilo**

A partir dos Intermediários 173 e 59 e seguindo os mesmos procedimentos descritos para os Intermediários 61 e 62, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor com um rendimento de 50%, usando HPLC preparativa de fase reversa (Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/MeOH 10:0 para 9:1).

EMBR (m/z): 595 (M+1)<sup>+</sup>

**Intermediário 175**

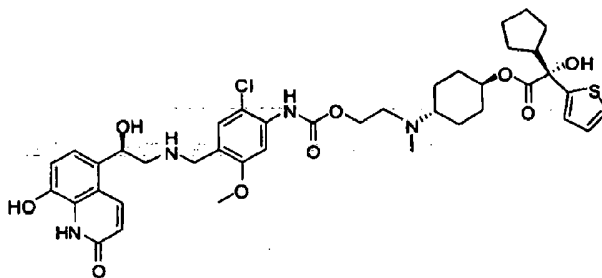
**(2S)-ciclopentil(hidroxi)-2-tienilacetato de trans-4-[[2-[(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil) amino]carbonil]oxi)etil] (metil) amino]ciclo-hexilo**

EMBR (m/z) : 593 (M+1)<sup>+</sup>

(2S)-ciclopentil(hidroxi)-2-tienilacetato de *trans*-4-[[2-[[([4-([[(2R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino)carbonil)oxi]etil)(metil)amino]-ciclohexilo

EMBR (m/z) : 911 (M+1)<sup>+</sup>

(2S)-Ciclopentil(hidroxi)-2-tienilacetato de *trans*-4-[[2-[[([2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)-5-metoxifenil]-amino]carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo



EMBR (m/z) : 797 (M+1)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,18 - 1,58 (m, 12 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 1,78 - 1,86 (m, 1 H), 1,89 - 2,00 (m, 1 H),

2,22 (s, 3 H), 2,37 - 2,47 (m, 1 H), 2,61 - 2,69 (m, 3 H), 2,70 - 2,77 (m, J=5,22 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77 (s, 2 H), 4,10 (t, J=5,77 Hz, 2 H), 4,53 - 4,65 (m, 1 H), 5,11 (t, J=5,91 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 6,49 (d, J=9,89 Hz, 1 H), 6,89 - 6,98 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,06 - 7,09 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,38 (d, J=1,10 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=9,89 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H) 10,37 (s. lg., 1 H).

### **Testes biológicos**

#### **Teste 1: Ensaios de ligação aos recetores humanos adrenérgicos $\beta_1$ e $\beta_2$**

O estudo de ligação aos recetores humanos adrenérgicos  $\beta_1$  e  $\beta_2$  foi realizado utilizando membranas comerciais preparadas a partir de células Sf9, nas quais os recetores são sobre-expressos (Perkin Elmer). As suspensões de membrana (16  $\mu$ g/poço para  $\beta_1$  e 5  $\mu$ g/poço para  $\beta_2$ ) em tampão de ensaio (Tris/HCl 75 mM com  $MgCl_2$  12,5 mM e EDTA 2 mM a pH = 7,4) foram incubadas com 0,14 ou 0,6 nM de 3H-CGP12177 (Amersham) para os recetores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , respetivamente, num volume final de 250  $\mu$ l, em placas de 96 poços GFC Multiscreen (Millipore) previamente tratadas com tampão de ensaio contendo 0,3% de PEI (Sigma). A ligação não específica foi determinada na presença de propanolol 1  $\mu$ M. A incubação foi mantida durante 60 minutos à temperatura ambiente e sob agitação suave. As reações de ligação foram terminadas por filtração e lavagem com 2,5 volumes de Tris/HCl 50 mM, pH = 7,4. A afinidade de cada composto de teste para o recetor foi determinada a dez concentrações diferentes em duplicado. As  $CI_{50}$  foram calculadas com o software Activity Base da IDBS e a equação log de quatro parâmetros.

Os compostos preferidos do presente invento revelaram valores de  $CI_{50}$  inferiores a 20 nM para o recetor  $\beta_2$ , de preferência inferiores a 10 nM.

#### **Teste 2: Ensaios de ligação aos recetores humanos muscarínicos M1, M2, M3, M4 e M5**

O estudo de ligação aos recetores humanos muscarínicos M1, M2, M3, M4 e M5 foi realizado utilizando membranas

comerciais (Perkin Elmer) preparadas a partir de células CHO-K1. Testes de ligação com radioligandos foram realizados em placas de 96 poços de polipropileno, num volume total de 200 µl. Todos os reagentes foram dissolvidos em tampão de ensaio de ligação (PBS com cálcio e magnésio, Sigma), exceto os compostos que foram dissolvidos em DMSO a 100%. A ligação não específica (NSB) foi determinada na presença de atropina 1 µM. Como radioligando utilizou-se [3H]-NMS a uma concentração de 1 nM para M2, M3 e M5, e de 0,3 nM para M1 e M4, [3H]-NMS e antagonistas foram incubados com membranas que expressam os recetores muscarínicos humanos M1, M2, M3, M4 e M5, a concentrações de 8,1, 10, 4,9, 4,5 e 4,9 µg/poço, respetivamente.

Após um período de incubação de duas horas sob agitação suave, transferiu-se 150 µl da mistura reacional para placas de filtro de 96 GF/C (Millipore) previamente tratadas com tampão de lavagem (Tris 50 mM; NaCl 100 mM; pH:7,4) contendo 0,05% de PEI (Sigma) durante uma hora. O [3H]-NMS ligado foi separado do livre por filtração rápida sob vácuo num coletor da Millipore e lavou-se quatro vezes com tampão de lavagem gelado. Após 30 minutos de secagem, adicionou-se 30 µl de Supermix OTIPHASE a cada poço e a radioatividade foi quantificada com um contador de cintilação de microplacas Microbeta.

A afinidade de cada composto de teste para os recetores foi determinada a dez concentrações diferentes em duplicado. As  $CI_{50}$  foram calculadas com o software Activity Base da IDBS e a equação log de quatro parâmetros.

Os compostos preferidos do presente invento revelaram valores de  $CI_{50}$  para o recetor M<sub>3</sub> de entre 0,1 e 10 nM, de preferência entre 0,1 e 5 nM, mais preferencialmente de entre 0,1 e 2 nM.

|         | CI <sub>50</sub> de ligação, nM |     |
|---------|---------------------------------|-----|
| Exemplo | β2                              | M3  |
| 1       | 6,4                             | 0,2 |
| 2       | 36                              | 1,3 |
| 9       | 8,5                             | 1,1 |
| 10      | 6,7                             | 2,2 |
| 12      | 1,6                             | 1,6 |
| 13      | 2,2                             | 2,1 |
| 15      | 2,1                             | 1,0 |
| 16      | 4,8                             | 2,0 |
| 18      | 13                              | 1,6 |
| 20      | 5,3                             | 0,7 |
| 22      | 4,5                             | 1,4 |
| 25      | 9,6                             | 0,3 |
| 26      | 0,38                            | 1,7 |
| 28      | 1,3                             | 8,5 |
| 29      | 1,1                             | 3,8 |

### **Teste 3: Atividade agonista nos recetores adrenérgicos β2 e duração da ação em anéis isolados da traqueia de porquinhos-da-Índia**

Prepararam-se soluções-mãe de fármacos por dissolução dos compostos em água destilada. Alguns deles foram dissolvidos com um máximo de 10% de polietilenoglicol 300 e/ou 1% de HCl 1 N. Hemissulfato de isoprenalina foi fornecido pela Sigma (código I 5752) e dissolvido em água destilada. As soluções-mãe foram então diluídas em solução de Krebs Henseleit (NaCl 118 mM, KCl 4,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,52 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,66 mM, NaHCO<sub>3</sub> 24,9mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,18 mM, glicose 5,55 mM, piruvato de sódio 2 mM) para preparar diferentes gamas de concentração por cada composto.

A atividade dos compostos nos anéis traqueais foi avaliada de acordo com Cortijo et al. (Eur J Pharmacol. 1991, 198, 171-176). Resumidamente, porquinhos-da-Índia machos,

adultos (400-500 g) foram sacrificados com uma pancada na cabeça, seguido de exsanguinações imediatas (aorta abdominal). A traqueia foi excisada e colocada em solução de Krebs numa placa de Petri. O tecido conjuntivo aderente foi dissecado e o lúmen foi gentilmente lavado com solução de Krebs. Cada traqueia foi dissecada em anéis individuais. Primeiro, um fio de algodão foi fixado à cartilagem em ambos os lados do músculo liso. Os anéis foram abertos cortando através da cartilagem no lado oposto à banda do músculo liso. Em seguida, uma extremidade do anel foi ligado ao medidor de tensão e a outra extremidade foi ligada ao banho de órgãos sob uma tensão de repouso de 1 g. As alterações na tensão dos anéis foram medidas usando um transdutor isométrico TRI 201, 202 (Panlab, Espanha). Os tecidos foram então deixados durante uma hora a estabilizar suspensos nos banhos de órgãos com camisa de água e contendo 30 ml de solução de Krebs a 37 °C borbulhada com 5% de CO<sub>2</sub> em oxigénio.

No início do teste, adicionou-se isoprenalina a uma concentração de 0,1 µM para testar o relaxamento do anel traqueal. As preparações foram, em seguida, lavada duas vezes com solução de Krebs e deixadas a recuperar durante 15-30 min. Para cada composto, administrou-se um gama de concentrações crescentes e cumulativas (de 0,01 nM a 0,1 µM), com um tempo máximo de espera de 30 minutos entre cada administração. Após o efeito máximo (obtenção de relaxamento completo), as preparações de anéis foram lavadas todos os 15 min durante 1 hora. No final do teste, adicionou-se 0,1 µM de isoprenalina a cada preparação para alcançar o nível de relaxamento máximo.

A atividade agonista foi determinada pela análise das concentrações cumulativas crescentes dos compostos de teste preparados na solução de Krebs. A magnitude de cada resposta foi medida e expressa como percentagem em relação ao máximo de relaxamento induzido pela isoprenalina. Os valores de potência para os compostos de teste foram expressos em termos absolutos (concentração necessária para induzir um relaxamento de 50%, CE<sub>50</sub>).

O tempo desde o fim da adição do fármaco até se atingir uma recuperação de 50% (tempo de recuperação t<sub>50</sub>, com um tempo máximo de 60 minutos) foi também determinado para cada composto.

Os compostos preferidos do presente invento apresentam valores de  $CE_{50}$  inferiores a 3 nM.

#### **Teste 4: Atividade agonista nos recetores adrenérgicos $\beta_1$ nos átrios esquerdos de rato estimulados eletricamente**

Prepararam-se soluções de fármaco dissolvendo os compostos em água destilada. Alguns deles foram dissolvidos usando um máximo de 10% de polietilenoglicol 300 e/ou 1% de HCl 1 N. Hemissulfato de isoprenalina foi fornecido pela Sigma (código I 5752) e dissolvido em água destilada. As soluções-mãe foram então diluídas em solução de Krebs Henseleit (NaCl 118 mM, KCl 4,7 mM,  $CaCl_2$  2,52 mM,  $MgSO_4$  1,66 mM,  $NaHCO_3$  24,9 mM,  $KH_2PO_4$  1,18 mM, glicose 5,55 mM, piruvato de sódio 2 mM) para preparar diferentes gamas de concentração para cada composto.

Ratos Wistar machos (150-250g) foram sacrificados por atordoamento e deslocamento cervical. O coração foi removido e colocado na solução de Krebs anteriormente descrita. O átrio esquerdo foi dissecado e suspenso em banho de órgãos com camisa de água contendo 30 ml de solução de Krebs a 37 °C e borbulhado com 5% de  $CO_2$  em oxigénio. O átrio esquerdo isolado foi ligado com fio de algodão a um transdutor de força isométrico TRI 201, 202 (Panlab, Espanha), sob uma tensão de repouso de 0,5 g. Os transdutores foram conetados a um sistema PowerLab 8/30 (ADInstruments, Austrália) para medir alterações na tensão. Os tecidos foram estimulados com um estimulador de campo elétrico Hugo Sachs Electronic tipo D7806 (Harvard Apparatus, Alemanha) a uma frequência de 1 Hz (voltagem supra-máxima, 0,1 ms) e, em seguida, foram deixados durante 45 minutos a estabilizar para as medições de contrações basais.

Isoprenalina 1  $\mu$ M foi adicionada ao banho duas vezes para testar a resposta dos átrios. Após o teste de resposta dos átrios, os órgãos foram lavados duas vezes com solução de Krebs e deixados a recuperar durante aproximadamente 15 minutos. Os compostos foram avaliados numa gama de concentrações crescentes e cumulativas (de 1 nM a 10  $\mu$ M) adicionadas todos os 10-15 min para permitir a leitura de um efeito estável. Após a avaliação de concentrações do último composto, os átrios foram lavados com solução de Krebs, e

isoprenalina 1  $\mu\text{M}$  foi adicionada novamente para verificar se a contração máxima ainda era conseguida.

A atividade  $\beta_1$  foi determinada através da quantificação da contração produzida por cada dose de composto em relação à resposta evocada por isoprenalina 1  $\mu\text{M}$ , que foi considerada como máxima e, portanto, igual a 100%. As correspondentes curvas cumulativas de resposta (CCR) foram construídas e os valores de potência foram expressos como a concentração necessária para induzir 50% do efeito máximo contráctil ( $\text{CE}_{50}$ ).

Os compostos preferidos do presente invento apresentam rácios superiores a mais de 1000 vezes entre os valores  $\text{CE}_{50}$  para os ensaios 4 e 3.

#### **Teste 5: Atividade antagonista muscarínica e agonista adrenérgica $\beta$ , início e término da ação na traqueia eletricamente estimulada de cobaias**

Porquinhos-da-Índia machos, adultos (400-500 g), foram sacrificados com uma pancada na cabeça e exsanguinações subsequentes. A traqueia foi excisada e colocada em solução de Krebs numa placa de Petri. O tecido conjuntivo aderente foi removido por dissecação e o lúmen foi gentilmente lavado com solução de Krebs. Cada traqueia foi dissecada em anéis contendo 3-4 bandas de cartilagem e os anéis foram abertos para formar tiras, cortando através da cartilagem no lado oposto à banda de músculo liso. Um fio de algodão longo foi ligado à cartilagem numa das extremidades da tira para fixar o medidor de tensão, e um laço de algodão foi ligado na outra extremidade para fixar o tecido na câmara de superfusão.

Metodologia de superfusão de tecidos foi descrita anteriormente (Coleman & Nials, 1989). As preparações foram montadas num banho de superfusão tipo 840 (Harvard Apparatus, Alemanha), sob uma tensão de repouso de 1 g. Durante todo o teste, tiras de traqueia foram superfundidas com solução de Krebs Henseleit oxigenada (5% de  $\text{CO}_2$  em  $\text{O}_2$ ) contendo indometacina 2,8  $\mu\text{M}$ , a um caudal de 2 ml/min e a 37 °C. Elétrodos de platina bipolares foram posicionados em paralelo e em estreita proximidade com o tecido superfundido. Os tecidos foram então deixados uma hora a estabilizar.

Esta metodologia permite-nos revelar todas as atividades relaxantes, incluindo o antagonismo muscarínico e o agonismo  $\beta_2$ . Para revelar a atividade antagonista muscarínica dos compostos, um antagonista  $\beta$  (propranolol a uma concentração final de 1  $\mu\text{M}$ ) foi adicionado à solução de Krebs. A solução de Krebs contendo propranolol foi perfundida durante todo o ensaio.

A estimulação elétrica foi realizada a cada 2 minutos, na forma de grupos de impulsos de onda quadrada de 10 segundos, com uma frequência de 5 Hz e uma duração de 0,1 ms (Coleman & Nials, 1989). Em cada teste, a tensão foi escolhida depois de construída a curva de resposta dependente da tensão de 8-16 V e selecionando uma dose supramáxima dentro de 10-15% da resposta máxima. Para estabelecer uma linha de base, as tiras de traqueia foram estimuladas durante um mínimo de 20 minutos (10 picos) a esta tensão supramáxima.

Soluções-mãe de fármacos foram preparadas dissolvendo os compostos em água destilada. Alguns deles foram dissolvidos usando um máximo de 10% de polietilenoglicol 300 e/ou 1% de HCl 1 N. As soluções-mãe foram então diluídas em tampão de Krebs Henseleit, a fim de preparar diferentes intervalos de concentração para cada composto.

As atividades foram determinadas por perfusão de concentrações crescentes do composto de teste durante 60 minutos. A magnitude de cada resposta foi medida e expressa em percentagem de inibição da resposta contráctil de base induzida eletricamente. Os valores de potência para o antagonista muscarínico e agonista adrenérgico  $\beta$  foram expressos em termos absolutos (concentração necessária para induzir uma inibição de 50%,  $\text{CE}_{50}$ ). A duração da ação foi determinada após 60 min de perfusão, a uma concentração do composto de teste capaz de relaxar entre 50%-80% da contração máxima.

O tempo de início  $t_{50}$  foi definido como o tempo desde a adição do fármaco até 50% de realização da resposta máxima ( $t_{\text{máx}}$ ). O  $t_{\text{máx}}$  foi definido como o tempo desde a adição do fármaco até à realização da resposta máxima. O tempo de término  $t_{50}$  foi definido como o tempo desde a adição do fármaco até se atingir 50% de recuperação do relaxamento. O término da ação foi também expresso como a percentagem de recuperação alcançada 8 h após o fim da adição do fármaco.

Os compostos selecionados do presente invento apresentam valores de  $CE_{50}$  inferiores a 5 nM para a atividade global, e inferiores a 10 nM para a avaliação de M3, com valores de término  $t_{50}$  superiores a 450 minutos.

#### **Teste 6: Broncoconstrição induzida por acetilcolina ou induzida por histamina em cobaias anestesiadas**

Este ensaio *in vivo* foi utilizado para avaliar os efeitos broncoprotetores dos compostos de teste que exibem tanto atividade antagonista no recetor muscarínico como agonista no recetor adrenérgico  $\beta_2$ ,

Os compostos de teste foram dissolvidos em água destilada. Foi necessário dissolver alguns deles com um máximo de 1% de HCl, ou de 1% de NaOH, e/ou de 2% de polietilenoglicol 300. Cloreto de acetilcolina, dicloridrato de histamina e cloridrato de propranolol foram fornecidos pela Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA) e dissolvidos numa solução salina.

Porquinhos-da-Índia machos (450-600 g) foram mantidos a uma temperatura constante de  $22 \pm 2$  °C e humidade de 40-70%, com 10 ciclos de ar ambiente por hora. Foram também submetidos a ciclos de 12 horas de luz artificial (das 7:00 às 19:00) e a um período mínimo de aclimação de 5 dias antes de serem administrados com os compostos de teste. Os animais foram mantidos em jejum 18 horas antes do teste, com água *ad libitum*.

As cobaias foram expostas a um aerossol de um composto de teste ou veículo. Estes aerossóis foram preparados a partir de soluções aquosas, utilizando um nebulizador Devilbiss (Modelo Ultraneb 2000, Somerset, PA, EUA). Uma mistura de gases ( $CO_2 = 5\%$ ,  $O_2 = 21\%$ ,  $N_2 = 74\%$ ) foi passada através do nebulizador a 3 l/minuto. Este nebulizador foi ligado a uma caixa de metacrilato (17x17x25 cm), onde os animais foram colocados, um por sessão. Cada cobaia permaneceu na caixa durante 10 minutos no total. Quer o composto, quer o veículo foram nebulizados durante 60 segundos, ao tempo 0 e aos 5 minutos (nebulizou-se cerca de 5 ml de solução).

Foram administradas concentrações entre 0,1 e 100  $\mu\text{g/ml}$  dos compostos sob a forma de aerossol. Os efeitos

broncoprotetores dos compostos de teste foram avaliados uma hora ou vinte e quatro horas após a dose com um sistema FinePointe™ RC System (Buxco Research Systems; Wilmington, NC, EUA).

As cobaias foram anestesiadas com uma injeção intramuscular de cetamina (69,8 mg/kg), xilazina (5,6 mg/kg) e acepromazina (1,6 mg/kg), a um volume de 1 ml/kg. Se necessário, a anestesia foi prolongada com injeções intramusculares adicionais da mistura do anestésico atrás referido. Os animais foram então canulados e colocados num pletismógrafo (#PLY4214, Buxco Research Systems; Wilmington, NC, EUA) onde a temperatura foi mantida a 37 °C. A bomba de ventilação foi ajustada para um volume corrente de 10 ml/kg, a uma taxa de 60 respirações/min, e um tubo esofágico foi inserido para medir a diferença entre a pressão arterial pulmonar e a pressão do átrio esquerdo (*pulmonary driving pressure*). A veia jugular foi também canulada com um cateter de polietileno (Portex Ld.) a fim de permitir a administração de um bolus intravenoso de acetilcolina ou de histamina, a intervalos de 3 min. Depois de fechar a câmara, os caudais foram medidos com um pneumotacógrafo localizado na parede do pletismógrafo. Estas variações em caudal e pressão foram registadas com um sistema FinePointe™ RC System (Buxco Research Systems; NC, EUA), avaliando a resistência das vias aéreas (RI) dos animais anestesiados (software BioSystem XA, versão 2.10 para Windows; Buxco Research Systems; NC, EUA).

Logo que os valores de base atingiram o intervalo de 0,1-0,3 cm H<sub>2</sub>O/ml por segundo de resistência das vias aéreas, a medição pulmonar foi iniciada. Após um período de estabilização (3-5 minutos), broncoconstrição foi induzida por dois bolus intravenosos de acetilcolina (10 e 15 µg/kg) ou de histamina (5 e 10 µg/kg). A resposta da broncoconstrição a 15 µg/kg de acetilcolina foi utilizada para calcular o efeito inibidor total de cada grupo tratado, em comparação com a resposta do respetivo grupo de controlo. Quando a histamina foi injetada i.v. (10 µg/kg) para induzir broncoconstrição, a inibição desta resposta nos grupos tratados refletiu a atividade agonista do recetor adrenérgico β<sub>2</sub>. Além disso, a fim de isolar a atividade antagonista muscarínica no modelo de broncoconstrição induzida por acetilcolina, os animais receberam propanolol (5 mg/kg i.v.), um composto que bloqueia a atividade do recetor β, 15 minutos

antes da provocação com acetilcolina.

O efeito broncoprotetor global de cada composto inalado e a disseção das suas atividades agonista  $\beta_2$  e antimuscarínica foram então estabelecidos através da avaliação da concentração do composto de teste que provoca uma redução de 50% de inibição da broncoconstrição ( $CI_{50}$ ) em três condições diferentes: a atividade agonista no recetor adrenérgico  $\beta_2$  depois de broncoconstrição induzida por histamina, a atividade antagonista no recetor muscarínico quando propranolol é administrado antes de broncoconstrição induzida por acetilcolina, e a combinação de ambas as atividades quando a broncoconstrição induzida pela acetilcolina é inibida.

O efeito de todos os compostos foi testado 1h e 24 horas após a dose, a fim de avaliar a duração da ação da atividade broncoprotetor global, bem como dos componentes individuais, agonista do recetor adrenérgico  $\beta_2$  e antagonista do recetor muscarínico.

Os compostos seleccionados do presente invento mostram valores de  $CI_{50}$  inferiores a 5 mg/ml decorrida 1 hora e inferiores a 25  $\mu$ g/ml decorridas 24 h.

### **Composições farmacêuticas**

As formulações farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas numa forma farmacêutica unitária e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na arte da farmácia. Todos os métodos incluem o passo de trazer o ingrediente(s) ativo em associação com o veículo. Em geral, as formulações são preparadas por uniforme e intimamente trazer em associação o ingrediente ativo com veículos líquidos, ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois, se necessário, adaptar o produto à formulação desejada.

As formulações do presente invento adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades discretas, tais como cápsulas, hóstias ou comprimidos, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; na forma de um pó ou grânulos; na forma de uma solução ou suspensão num líquido aquoso ou num líquido não aquoso; ou

na forma de uma emulsão líquida óleo-em-água ou uma emulsão líquida água-em-óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado na forma de um bolus, eletuário ou pasta.

Uma formulação de xarope consistirá geralmente de uma suspensão ou solução do composto ou seu sal num veículo líquido, por exemplo, etanol, óleo de amendoim, azeite, glicerina ou água com agente aromatizante ou corante.

Quando a composição está na forma de um comprimido, poderá ser utilizado qualquer veículo farmacêutico vulgarmente utilizado na preparação de formulações. Exemplos de tais veículos incluem estearato de magnésio, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, amido, lactose e sacarose.

Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados comprimindo numa máquina adequada o ingrediente ativo na forma solta, tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um ligante, lubrificante, diluente inerte, agente tensioativo ou dispersante.

Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem numa máquina adequada de uma mistura do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem opcionalmente ser revestidos ou marcados, e podem ser formulados de modo a proporcionar libertação lenta ou controlada do ingrediente ativo neles contido.

Quando a composição está na forma de uma cápsula, qualquer forma de encapsulação comum é adequada, por exemplo usando os atrás referidos transportadores numa cápsula de gelatina dura. Quando a composição está na forma de uma cápsula de gelatina mole, pode ser utilizado qualquer veículo farmacêutico rotineiramente usado na preparação de dispersões ou suspensões, por exemplo, gomas aquosas, celulosas, silicatos ou óleos, e incorporado numa cápsula de gelatina mole.

As composições de pó seco para administração tópica ao pulmão por inalação podem, por exemplo, ser apresentadas em

cápsulas e cartuchos de, por exemplo, gelatina ou blisters de, por exemplo, folha de alumínio laminada, para utilização num inalador ou insuflador. As formulações contêm, geralmente, uma mistura em pó para inalação do composto do invento e uma base em pó adequada (substância transportadora) tal como lactose ou amido. É preferida a utilização de lactose.

Cada cápsula ou cartucho pode conter geralmente entre 2 µg e 150 µg de cada ingrediente terapeuticamente ativo. Em alternativa, o ingrediente(s) ativo pode ser apresentado sem excipientes.

O acondicionamento da formulação pode ser adequado para administração de doses unitárias ou multidose. No caso de administração multidose, a formulação pode ser pré-medida ou medida durante a utilização. Os inaladores de pó seco (DPI) são assim classificados em três grupos: (a) dose única, (b) dose unitária múltipla e (c) dispositivos multidoses.

Para os inaladores do primeiro tipo, as doses individuais foram pesadas pelo fabricante em pequenos recipientes, sobretudo cápsulas de gelatina dura. Uma cápsula tem de ser retirada de uma caixa ou recipiente separados e inserida numa área recetora do inalador. Em seguida, a cápsula tem de ser aberta ou perfurada com pinos ou lâminas de corte para permitir que parte da corrente de ar inspirado passe através da cápsula para arrastar o pó, ou para que o pó seja descarregado da cápsula através destas perfurações por meio de força centrífuga durante inalação. Após a inalação, a cápsula esvaziada tem de ser removida novamente do inalador. Geralmente, é necessário desmontar o inalador para inserir e remover a cápsula, operação esta que pode ser difícil e penosa para alguns doentes.

Outros inconvenientes relacionados com a utilização de cápsulas de gelatina dura para pós de inalação são: (a) fraca proteção contra a absorção de humidade do ar ambiente, (b) problemas com a abertura ou perfuração após as cápsulas terem sido expostas a humidade relativa extrema, resultando em fragmentação ou indentação, e (c) possível inalação de fragmentos da cápsula. Além disso, tem sido relatada expulsão

incompleta para alguns inaladores de cápsulas (por exemplo, Nielsen et al, 1997).

Alguns inaladores de cápsulas possuem um carregador a partir do qual cápsulas individuais podem ser transferidas para uma câmara recetora, na qual a perfuração e o esvaziamento têm lugar, tal como descrito em WO 92/03175. Outros inaladores de cápsulas têm carregadores rotativos com câmaras para cápsulas que podem ser colocadas em linha com a conduta de ar para descarga da dose (por exemplo, WO91/02558 e GB 2242134). Compreendem o tipo de inaladores de múltiplas doses unitárias que, em conjunto com os inaladores de blisters, possuem um número limitado de doses unitárias para fornecimento num disco ou numa tira.

Os inaladores de blister proporcionam melhor proteção do medicamento contra a humidade do que os inaladores de cápsula. O acesso ao pó é obtido por perfuração da cobertura e da folha de alumínio do blister, ou por arranque da folha de alumínio de cobertura. Quando se utiliza uma tira de blister em vez de um disco, o número de doses pode ser aumentado, mas é inconveniente para o doente substituir uma fita vazia. Como tal, esses dispositivos são muitas vezes descartáveis com o sistema de doses incorporado, incluindo a técnica utilizada para transportar a tira e abrir as bolsas de blister.

Os inaladores multidoses não contêm quantidades pré-medidas da formulação em pó. Consistem num recipiente relativamente grande e um princípio de medição de dose que tem de ser operado pelo doente. O recipiente contém doses múltiplas que são isoladas individualmente do volume de pó por deslocamento volumétrico. Existem vários princípios de medição de dose, incluindo membranas rotativas (por exemplo, EP0069715) ou discos (por exemplo, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 e EP 0674533), cilindros rotativos (por exemplo, EP 0166294; GB 2165159 e WO 92/09322) e troncos de bases paralelas rotativos (por exemplo, WO 92/00771), todos possuindo cavidades que têm de ser cheias com o pó do recipiente. Outros dispositivos multidoses têm lâminas medidoras (por exemplo, US 5201308 e WO 97/00703) ou êmbolos de medição com um recesso local ou circunferencial para

deslocar um certo volume de pó desde o recipiente até uma câmara de administração ou uma conduta de ar (por exemplo, EP 0505321, WO 92/04068 e WO 92/04928), ou lâminas medidoras tais como a Genuair® (anteriormente conhecida como Novolizer SD2FL), o que está descrito nos seguintes pedidos de patente n.ºs: WO97/000703, WO03/000325, WO03/061742 e WO2006/008027.

A medição de doses reproduzível é uma das principais preocupações com os dispositivos multidoses.

A formulação em pó tem de exibir propriedades de fluxo boas e estáveis, porque o enchimento dos copos ou cavidades de medição da dose é feito principalmente sob a influência da força da gravidade.

Para inaladores recarregáveis de dose única e de múltiplas doses unitárias, a precisão e reprodutibilidade da medição de dose podem ser garantidas pelo fabricante. Os inaladores multidoses, por outro lado, podem conter um número muito maior de doses, enquanto o número de manipulações para preparar uma dose é geralmente inferior.

Uma vez que a corrente de ar inspirada em dispositivos multidoses atravessa frequentemente muitas vezes a cavidade de medição de doses, e porque sistemas de medição de dose maciços e rígidos de inaladores multidoses não podem ser agitados por esta corrente de ar inspirada, a massa de pó é simplesmente arrastada da cavidade e ocorre pouca desaglomeração durante a descarga.

Por conseguinte, são necessárias meios de desintegração separados. No entanto, na prática, estes nem sempre fazem parte do inalador. Devido ao elevado número de doses nos dispositivos multidoses, a aderência do pó às paredes interiores das condutas de ar e dos meios de desaglomeração deve ser minimizada e/ou terá de ser possível limpar regularmente estas partes sem afetar as doses residuais no dispositivo. Alguns inaladores multidoses possuem recipientes para fármacos descartáveis, que podem ser substituídos depois de o número prescrito de doses ter sido tomado (por exemplo, WO 97/000703). Para tais inaladores semipermanentes de dose múltiplas com recipientes descartáveis para fármacos, os

requisitos para evitar a acumulação de fármaco são ainda mais rigorosos.

Além das aplicações por meio de inaladores de pó seco, as composições do invento podem ser administradas em aerossóis que operam via gases propulsores ou por meio dos chamados atomizadores, através dos quais soluções de substâncias farmacologicamente ativas podem ser pulverizadas sob alta pressão, resultando numa névoa de partículas inaláveis. A vantagem destes atomizadores é que a utilização de gases propulsores pode ser completamente dispensada.

Estes atomizadores estão descritos, por exemplo, no Pedido de Patente PCT n.º WO 91/14468 e no Pedido Internacional de Patente WO 97/12687, a cujos conteúdos é aqui feita referência.

As composições para pulverização para administração tópica ao pulmão por inalação podem, por exemplo, ser formuladas como soluções ou suspensões aquosas, ou como aerossóis administrados a partir de embalagens pressurizadas, tais como um inalador de dose calibrada (MDI), utilizando um propulsor liquefeito adequado. As composições de aerossol adequadas para inalação podem ser uma suspensão ou uma solução, e geralmente contêm o ingrediente(s) ativo e um propulsor adequado, tal como um fluorocarboneto ou clorofluorocarboneto contendo hidrogénio ou suas misturas, particularmente hidrofluoroalcanos, por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluoro-n-propano, ou uma sua mistura. Dióxido de carbono ou outro gás adequado podem também ser usados como propulsor.

A composição de aerossol pode estar isenta de excipientes ou pode, opcionalmente, conter excipientes de formulação bem conhecidos na arte, tais como tensioativos, por exemplo, ácido oleico ou lecitina, e cossolventes, por exemplo, etanol. As formulações pressurizadas estarão geralmente retidas numa lata (por exemplo, uma lata de alumínio), fechada com uma válvula (por exemplo, uma válvula calibradora), e munida de um atuador equipado com um bocal.

Os medicamentos para administração por inalação terão desejavelmente um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula ideal para inalação para o sistema bronquial é geralmente de 1-10  $\mu\text{m}$ , de preferência de 2-5  $\mu\text{m}$ . As partículas com um tamanho acima de 20  $\mu\text{m}$  são geralmente demasiado grandes quando inaladas para atingir as pequenas vias aéreas. Para se obter estes tamanhos de partícula das partículas produzidas de ingrediente ativo, estas podem ter o seu tamanho reduzido por meios convencionais, por exemplo, por micronização. A fração desejada pode ser separada por classificação por ar ou crivagem. De preferência, as partículas serão cristalinas.

Alcançar uma reprodutibilidade de dose elevada com pós micronizados é difícil devido à sua fraca fluidez e tendência extrema para aglomeração. Para melhorar a eficiência das composições de pó seco, as partículas devem ser grandes enquanto no inalador, mas pequenas quando descarregadas no trato respiratório. Assim, é geralmente utilizado um excipiente tal como lactose ou glicose. O tamanho de partícula do excipiente será geralmente muito maior do que o do medicamento inalado do presente invento. Quando o excipiente é lactose, esta estará tipicamente presente na forma de lactose moída, de preferência como mono-hidrato de alfa-lactose cristalina.

As composições de aerossol pressurizado serão geralmente introduzidas em latas munidas de uma válvula, em especial uma válvula calibradora. As latas podem, opcionalmente, ser revestidas com um material plástico, tal como um polímero de fluorocarboneto descrito em W096/32150. As latas serão munidas de um atuador adaptado para entrega bucal.

As composições típicas para entrega nasal incluem as mencionadas acima para inalação e incluem ainda as composições não pressurizadas na forma de uma solução ou suspensão num veículo inerte, tal como água, opcionalmente em combinação com excipientes convencionais tais como tampões, agentes antimicrobianos, agentes de modificação da tonicidade e agentes de modificação da viscosidade que podem ser administrados por bomba nasal.

As formulações dérmicas e transdérmicas típicas compreendem um veículo aquoso ou não aquoso convencional, por exemplo, um creme, pomada, loção ou pasta, ou estão na forma de um emplastro, penso ou membrana medicamentosos.

De preferência, a composição é uma forma farmacêutica unitária, por exemplo, um comprimido, cápsula ou dose calibrada de aerossol, de modo que o doente possa administrar uma dose única.

Cada forma farmacêutica unitária contém adequadamente de 0,5 µg a 500 µg, de preferência de 5 µg a 100 µg de um composto de acordo com o invento.

A quantidade de cada ingrediente ativo necessária para atingir um efeito terapêutico irá, claro, variar com o específico ingrediente ativo, a via de administração, o indivíduo sob tratamento, e o específico distúrbio ou doença a serem tratados.

Os ingredientes ativos podem ser administrados de 1 a 6 vezes por dia, o suficiente para que a atividade desejada seja exibida. De preferência, os ingredientes ativos são administrados uma vez ou duas vezes por dia.

Exemplos de inibidores da PDE4 adequados que podem ser combinados com os compostos do presente invento são dimaleato de benafentrina, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverine, arofilina, filaminast, tiplukast, tofimidilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, cloridrato de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemidilast, apremilast, tetomidilast, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-fluorobenzil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolina-5-carboxamida (D-4418), cloridrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina (V-11294A), cloridrato de 6-[3-(N,N-dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida GSK-256066), (4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-

metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-*trans*-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoíl)-4-oxo-1,4-di-hidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobifenil-4-il]-ciclopropano-carboxílico (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-diflurorometoxifenil)ciclo-hexan-1-ona, cis[4a-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclo-hexan-1-ol, CDC-801, 5(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbenzil)-piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur J Respir 2003, 22 (Suppl. 45):Abst 2557) e os seus sais de acordo com os Pedidos de Patente PCT n.ºs WO03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 e WO 2005/123692,

Exemplos de corticosteroides e glucocorticoides adequados que podem ser combinados com os compostos do presente invento são prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipecilato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetonido de triamcinolona, acetonido de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)-acetoxi]-4-pregneno-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, NS-126, fosfato sódico de prednisolona e probutato de hidrocortisona, metassulfobenzoato sódico de prednisolona e propionato de clobetasol.

Uma composição farmacêutica particularmente preferida de acordo com o invento compreende um composto de fórmula (I) e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes

terapêuticos adicionais, selecionados de entre o grupo constituído por furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, rolipram, roflumilast, cilomilast e os compostos reivindicados nos Pedidos de Patente PCT n.ºs WO03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 e WO 2005/123692,

Uma composição farmacêutica ainda particularmente preferida de acordo com o invento compreende um composto de fórmula (I) e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, selecionados de entre o grupo constituído por furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, rolipram, roflumilast e cilomilast.

Assim, num aspeto do invento, a composição compreende um composto de fórmula (I) e um corticosteroide. Os corticosteroides particularmente preferidos são selecionados do grupo constituído por furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona e propionato de fluticasona.

Num outro aspeto do invento, a composição compreende um composto de fórmula (I) e um inibidor da PDE4. Particularmente preferidos são os inibidores da PDE4 selecionados do grupo constituído por rolipram, roflumilast, cilomilast e os compostos de acordo com os Pedidos de Patente PCT n.ºs WO03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 e WO 2005/123692. A composição pode compreender ainda um corticosteroide selecionado do grupo constituído por furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona e propionato de fluticasona.

Numa outra forma de realização preferida do presente invento, a composição compreende um composto de fórmula (I) e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um furoato de mometasona. Opcionalmente, a composição compreende ainda um inibidor da PDE4.

As combinações do invento podem ser utilizadas no tratamento de doenças respiratórias nas quais se prevê que a

utilização de agentes broncodilatadores produza um efeito benéfico, por exemplo, asma, bronquite aguda ou crónica, enfisema, ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).

Os compostos ativos na combinação e os inibidores da PDE4, corticosteroides ou glucocorticoides, podem ser administrados em conjunto na mesma composição farmacêutica ou em composições diferentes destinadas a administração separada, simultânea, concomitante ou sequencial pela mesma ou por uma via diferente.

Está previsto que todos os agentes ativos sejam administrados ao mesmo tempo ou muito próximo no tempo. Alternativamente, um ou dois agentes ativos podem ser tomados pela manhã e o outro(s) mais tarde durante o dia. Noutro cenário, um ou dois agentes ativos podem ser tomados duas vezes por dia e o outro(s) uma vez por dia, quer ao mesmo tempo, numa das duas vezes por dia em que a administração ocorre, ou separadamente. Preferencialmente, pelo menos dois, e mais preferencialmente todos os agentes ativos serão tomados em conjunto, ao mesmo tempo. Preferencialmente, pelo menos dois, e mais preferencialmente todos os ingredientes ativos são administrados na forma de uma mistura.

As composições de substâncias ativas de acordo com o invento são preferivelmente administradas na forma de composições para inalação que são entregues com a ajuda de inaladores, especialmente inaladores de pó seco, no entanto é possível qualquer outra forma, ou a aplicação por via oral ou parentérica. Aqui, a aplicação de composições inaláveis incorpora a forma de aplicação preferida, especialmente na terapia de doenças pulmonares obstrutivas ou para o tratamento de asma.

Outros veículos apropriados para as formulações dos compostos ativos do presente invento podem ser encontrados em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20.<sup>a</sup> Edição, Lippincott Williams & Wilkins, Filadélfia, Pa., 2000. Os seguintes exemplos não limitativos ilustram composições farmacêuticas representativas do invento.

**EXEMPLO DE FORMULAÇÃO****Exemplo de Formulação 1 (suspensão oral)**

| <b>Ingrediente</b>       | <b>Quantidade</b> |
|--------------------------|-------------------|
| Composto ativo           | 3 mg              |
| Ácido cítrico            | 0,5 g             |
| Cloreto de sódio         | 2,0 g             |
| Metilparabeno            | 0,1 g             |
| Açúcar granulado         | 25 g              |
| Sorbitol (solução a 70%) | 11 g              |
| Veegum K                 | 1,0 g             |
| Aromatizante             | 0,02 g            |
| Pigmento                 | 0,5 mg            |
| Água destilada           | qb até 100 ml     |

**Exemplo de Formulação 2 (Cápsula de gelatina dura para administração oral)**

| <b>Ingrediente</b>    | <b>Quantidade</b> |
|-----------------------|-------------------|
| Composto ativo        | 1 mg              |
| Lactose               | 150 mg            |
| Estearato de magnésio | 3 mg              |

**Exemplo de Formulação 3 (Cartucho de gelatina para inalação)**

| <b>Ingrediente</b>           | <b>Quantidade</b> |
|------------------------------|-------------------|
| Composto ativo (micronizado) | 0,2 mg            |
| Lactose                      | 25 mg             |

**Exemplo de Formulação 4 (Formulação para inalação com um DPI)**

| <b>Ingrediente</b>           | <b>Quantidade</b> |
|------------------------------|-------------------|
| Composto ativo (micronizado) | 15 mg             |
| Lactose                      | 3000 mg           |

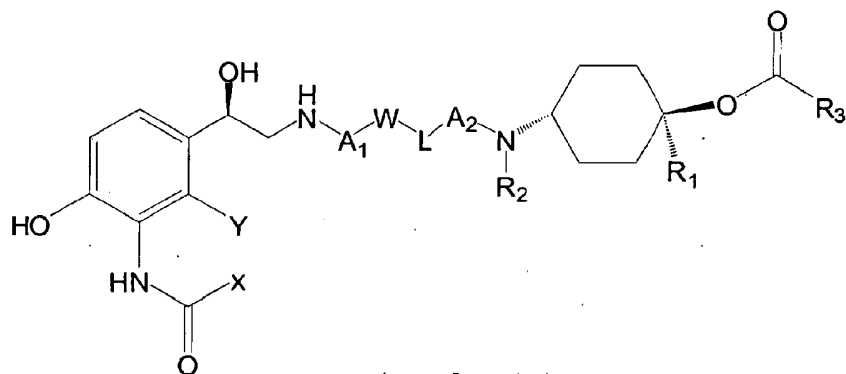
**Exemplo de Formulação 5 (Formulação para um MDI)**

| <b>Ingrediente</b>                  | <b>Quantidade</b> |
|-------------------------------------|-------------------|
| Composto ativo (micronizado)        | 10 g              |
| 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano | qb até 200 ml     |

Lisboa, 2017-02-17

REIVINDICAÇÕES

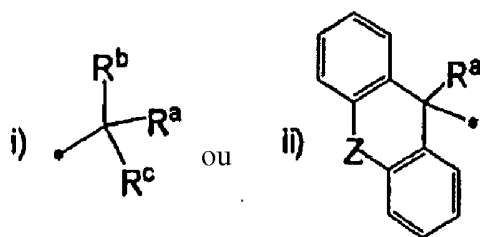
1. Composto de fórmula (I), ou seus sais ou solvatos ou derivado deuterado farmacologicamente aceitáveis:



Fórmula (I)

na qual:

- ambos X e Y representam um átomo de hidrogénio ou,
- X juntamente com Y formam o grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  ou  $-\text{S}-$ , em que, no caso de  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ , o grupo metileno está ligado ao átomo de carbono no substituinte amido portador de X e o átomo de oxigénio está ligado ao átomo de carbono no anel fenilo portador de Y,
- $\text{R}_1$  e  $\text{R}_2$  representam, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- $\text{R}_3$  representa um grupo de fórmula:



na qual:

- o  $\text{R}^a$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil, um grupo hidroximetil ou um grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- o  $\text{R}^b$  e  $\text{R}^c$  representam, independentemente, um grupo tienil, um grupo fenil, um grupo benzil ou um grupo cicloalquilo  $\text{C}_{4-6}$ ,
- o Z representa uma ligação direta ou um átomo de

oxigénio, e

o \* representa o ponto de ligação de  $R_3$  à parte restante da molécula de fórmula (I),

- $A_1$  e  $A_2$  representam, independentemente, um grupo alquilenos  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquilo  $C_{1-4}$ ,
  - L representa uma ligação direta, grupo -O-, -NH(CO)-, -(CO)NH- ou -NH(CO)O-, em que, no caso de -NH(CO)O-, o átomo de azoto está ligado ao substituinte W e o átomo de oxigénio está ligado ao substituinte  $A_2$ ; e
  - W representa uma ligação direta ou um grupo fenileno que está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de entre um átomo de halogénio, um grupo alquilo  $C_{1-4}$ , um grupo alcoxi  $C_{1-4}$  e um grupo ciano.
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X juntamente com Y formam um grupo -CH=CH- ou -CH<sub>2</sub>-O-, preferencialmente X juntamente com Y formam um grupo -CH=CH-.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que
- (a)  $R_1$  e  $R_2$  representam, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo; ou
- (b)  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio e  $R_2$  representa um grupo metilo.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, em que
- (a)  $R_3$  representa um grupo de fórmula ii), em que Z é um átomo de oxigénio e  $R^a$  é selecionado de entre um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil e um grupo metilo; ou
- (b)  $R_3$  representa um grupo de fórmula i) em que:
- $R^a$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil ou um grupo metilo, preferencialmente  $R^a$  representa um grupo hidroxil,
  - $R^b$  e  $R^c$  representam, independentemente, um grupo tienil, um grupo ciclopentil ou um grupo fenil, de preferência ambos,  $R^b$  e  $R^c$ , são grupos tienil.

5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que  $A_1$  e  $A_2$  representam, independentemente, um grupo alquilenos  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com um ou dois grupos metilo.
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que L representa um grupo -O-, -NH(CO)- ou -NH(CO)O-, em que, no caso de -NH(CO)O-, o átomo de azoto está ligado ao substituinte W e o átomo de oxigénio está ligado ao substituinte  $A_2$ .
7. Composto de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que W representa um grupo fenileno que está opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um grupo metilo, um grupo metoxi e um grupo ciano.
8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que
  - X juntamente com Y formam um grupo -CH=CH- ou -CH<sub>2</sub>-O-,
  - $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,
  - $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,
  - $R_3$  representa um grupo de fórmula (i), em que  $R^a$  representa um grupo hidroxil e  $R^b$  e  $R^c$  são selecionados independentemente de entre um grupo fenileno, um grupo ciclopentileno e um grupo tienileno, ou  $R^a$  representa um grupo de fórmula (ii), em que  $R^a$  representa um grupo metilo e Z representa um átomo de oxigénio,
  - $A^1$  e  $A^2$  representam, independentemente, um grupo alquilenos  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído com um ou dois grupos metilo,
  - L é selecionado de uma ligação direta, grupos -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O-, e
  - W representa uma ligação direta ou um grupo fenileno que está opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um átomo de flúor, um grupo metoxi e um grupo ciano.
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que
  - X juntamente com Y formam um grupo -CH=CH-,

- R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogénio,
- R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,
- R<sub>3</sub> representa um grupo de fórmula (i), em que R<sup>a</sup> representa um grupo hidroxil e ambos, R<sup>b</sup> e R<sup>c</sup>, são um grupo tienil,
- A<sub>1</sub> e A<sub>2</sub> representam, independentemente, um grupo alquileno C<sub>1-6</sub> opcionalmente substituído com um ou dois grupos metilo,
- L é selecionado de entre uma ligação direta, grupos -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O- e
- W representa uma ligação direta ou um grupo fenileno que está opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um grupo metoxi e um grupo ciano.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que  
 (a) R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogénio, L é selecionado de entre grupo -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O-, e W representa um grupo fenileno que está substituído com dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um grupo metoxi e um grupo ciano; ou

(b) R<sub>2</sub> representa um grupo metilo, L é selecionado de entre grupo -O-, -NH(CO)- e -NH(CO)O-, e W representa um grupo fenileno substituído com dois substituintes selecionados de entre um átomo de cloro, um grupo metoxi e um grupo ciano.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é um de:  
 ácido fórmico - hidroxil(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
 [(9-{[(2R)-2-hidroxil-2-(8-hidroxil-2-oxo-1,2-di-  
 hidroquinolin-5-il)etil]amino}nonil) (metil)amino]ciclo-  
 hexilo (2:1);

ácido fórmico - hidroxil(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
 [{2-[4-(2-{[(2R)-2-hidroxil-2-(8-hidroxil-2-oxo-1,2-di-  
 hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)fenoxil]etil}-  
 (metil)amino]ciclo-hexilo (1:1);

ácido fórmico - hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)fenoxi]propil]-  
(metil)amino]ciclo-hexilo (1:1);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[2-[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi]etil]-  
(metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi]propil]-  
(metil)amino]ciclo-hexilo;

ácido fórmico - hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi]propil]-  
(metil)amino]ciclo-hexilo (1:1);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[2-[4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil)amino)metil)fenoxi]etil]-  
(metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[4-(2-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil)amino)propil)fenoxi]propil]-  
(metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
((3-(2-cloro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-  
di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-  
metoxifenilamino)-3-oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
((3-(2-cloro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-  
di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)fenilamino)-3-  
oxopropil)(metil)amino)ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[3-[2-cloro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-

di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil}-5-metoxifenoxi]propil}(metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[[2-cloro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino)carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo;

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[2-cloro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]-1-metilciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(4-[[2-cloro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-4-oxobutil)(metil)amino]ciclo-hexilo;

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[2-fluoro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-3-metoxifenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]-ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[2,5-difluoro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-3-oxopropil)(metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-[[2-fluoro-4-((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-

1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]amino}-  
3-oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[(3-{[2-cloro-4-(2-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-  
1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-  
metoxifenil]amino}-3-oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo  
(1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[{3-[2-cloro-4-(2-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-  
1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}etil)-5-  
metoxifenoxi]propil} (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[{2-[(2-ciano-4-({[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-  
1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-  
metoxifenil]amino}carbonil)oxi]etil} (metil)amino]ciclo-  
hexilo (1:2);

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[{2-[(2,5-difluoro-4-({[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-  
oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)fenil]-  
amino}carbonil)oxi]etil} (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{[2-cloro-4-  
(2-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-  
hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]-  
amino}-2,2-dimetil-3-oxopropil) (metil)amino]ciclo-hexilo;

fluoridrato de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-  
[{4-[2-cloro-4-({[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-  
di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenoxi]-  
butil} (metil)amino]ciclo-hexilo (1:2);

hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(2-[(2-cloro-4-  
(2-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-di-hidro-2H-1,4-  
benzoxazin-8-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}-  
carbonil)oxi]etil} (metil)amino]ciclo-hexilo;

9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[(9-{[(2*R*)-2-  
hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-

il)etil]amino}nonil) (metil)amino]ciclo-hexilo;

(2R)-ciclopentil(hidroxi)fenilacetato de *trans*-4-[[2-[[([2-cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]-amino}carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo, e

(2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[2-[[([2-cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidro-quinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]-amino}carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo, ou seus sais, ou solvatos, ou derivado deuterado farmaceuticamente aceitáveis.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11 que é fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-((3-(2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etilamino)metil)-5-metoxifenilamino)-3-oxopropil) (metil)amino)ciclo-hexilo; ou seus solvatos ou derivado deuterado.
13. Composto de acordo com a reivindicação 11 que é fluoridrato de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[([2-cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-di-hidroquinolin-5-il)etil]amino}metil)-5-metoxifenil]amino}carbonil)oxi]etil}(metil)amino]ciclo-hexilo, ou seus solvatos ou derivado deuterado.
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 para utilização no tratamento do corpo humano ou animal por terapia.
15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 para utilização no tratamento de uma doença selecionada de doenças pulmonares, glaucoma, distúrbios neurológicos, distúrbios cardíacos, inflamação e perturbações gastrointestinais.
16. Composição farmacêutica que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Produto de combinação que compreende (i) um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13; e (ii) outro composto selecionado de entre um corticosteroide e um inibidor da PDE4.

Lisboa, 2017-02-17