



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1014877-9 B1



(22) Data do Depósito: 16/04/2010

(45) Data de Concessão: 10/11/2020

(54) Título: COMPOSTOS DIAMIDA TENDO ANTAGONISTA DO RECEPTOR MUSCARÍNICO E ATIVIDADE AGONISTA DO RECEPTOR SS2 ADRENÉRGICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; A61K 31/444; A61P 11/00; A61P 11/08.

(30) Prioridade Unionista: 23/04/2009 US 61/172,039.

(73) Titular(es): THERAVANCE RESPIRATORY COMPANY, LLC.

(72) Inventor(es): ADAM HUGHES; YAN CHEN; MELISSA FLEURY; RICHARD D. WILSON; DANIEL BYUN; JOHN R. JACOBSEN; ERIC L. STANGELAND; ROSE YEN.

(86) Pedido PCT: PCT US2010031356 de 16/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/123766 de 28/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/10/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS DIAMIDA TENDO ANTAGONISTA DO RECEPTOR MUSCARÍNICO E ATIVIDADE AGOSTA DO RECEPTOR (Beta)2 ADRENÉRGICO Esta invenção refere-se a um composto de fórmula I: I ou a um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Tais compostos possuem tanto atividade antagonista do receptor muscarínico quanto agonista do receptor (Beta)2 adrenérgico. A invenção também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, processos e intermediários para preparação de tais compostos, e métodos de usar tais compostos como agentes brocodilatadores para tratar doenças pulmonares.

**COMPOSTOS DIAMIDA TENDO ANTAGONISTA DO RECEPTOR MUSCARÍNICO
E ATIVIDADE AGONISTA DO RECEPTOR β_2 ADRENÉRGICO, COMPOSIÇÃO**

FARMACÊUTICA E SEU USO

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 Campo da Invenção

Esta invenção refere-se a novos compostos diamida com atividade antagonista do receptor muscarínico e atividade agonista do receptor β_2 adrenérgico. Esta invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, processos e intermediários para preparação de tais compostos, e métodos de usar tais compostos como agentes broncodilatadores para tratar distúrbios pulmonares.

Estado da Técnica

Doenças pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asma são comumente tratadas com broncodilatadores. Ver, por exemplo, Ziedalski et al., *Advances in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Expert Opin. Pharmacother.*, (2003) **4**(7), 1063-1082; Tashkin et al., *The Role of Long-Acting Bronchodilators in the Management of Stable COPD, Chest*, 2004: **125**; 249-259; e Donohue, *Therapeutic Responses in Asthma and COPD: Bronchodilators, Chest*, 2004: **126**; 125-137. Tais broncodilatadores são tipicamente administrados por via inalatória utilizando um dispositivo inalador portátil.

25 Agentes broncodilatadores comumente usados tipicamente têm atividade antagonista dos receptores muscarínicos (isto é, agentes anticolinérgicos) ou atividade agonista do receptor β_2 adrenérgico (adrenorreceptor). Mais recentemente, os compostos tendo atividades tanto

30

antagonista do receptor muscarínico e agonista do receptor β_2 adrenérgico (MABA) na mesma molécula foram relatados. Por exemplo, a Patente Americana No. 7.141.671, depositado em 28 de novembro de 2006, divulga compostos bifenílicos tendo atividades tanto antagonista do receptor muscarínico quanto agonista do receptor β_2 adrenérgico.

Espera-se que compostos MABA de dupla ação sejam particularmente úteis para o tratamento de doenças pulmonares porque tais compostos podem ser formulados e administrado como um único agente terapêutico, porém, uma vez administrados, eles proporcionam broncodilatação através de dois modos de ação distintos e possivelmente sinérgicos. Além disso, compostos MABA têm o potencial de serem combinados com um agente antiinflamatório, como um corticosteroide inalado (ICS), para proporcionar terapia tripla em um inalador único usando apenas dois agentes terapêuticos (MABA + ICS).

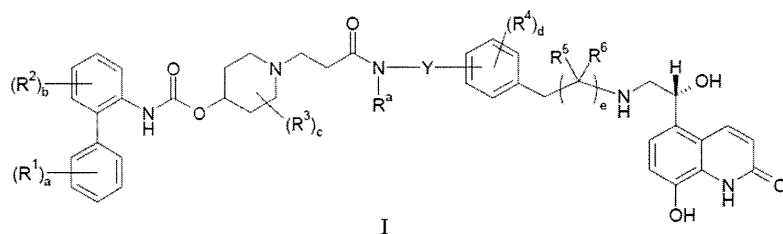
Assim, existe uma necessidade por novos compostos MABA. Em particular, existe uma necessidade por novos compostos MABA que são altamente eficazes tanto como um antagonista do receptor muscarínico quanto como um agonista do receptor β_2 adrenérgico. Além disso, compostos MABA tendo uma longa duração de ação, isto é, compostos que proporcionam broncodilatação significativa durante pelo menos cerca de 24 horas após a administração por inalação, podem ser particularmente úteis no tratamento de certos distúrbios pulmonares, onde a administração uma vez por dia de um agente broncodilatador é desejada.

RESUMO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se aos novos compostos diamida

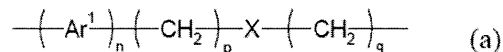
com atividades tanto de antagonista do receptor muscarínico quanto de agonista do receptor β_2 adrenérgico. Tais compostos causam broncodilatação quando administrados a um mamífero por inalação. Em alguns casos, foi verificado que os compostos desta invenção possuem uma longa duração de ação, isto é, para produzir broncodilatação durante pelo menos cerca de 24 horas após a administração. Assim, espera-se que os compostos desta invenção sejam úteis e vantajosos como agentes broncodilatadores para o tratamento de distúrbios pulmonares.

Em um aspecto, esta invenção refere-se a um composto de fórmula I:



sendo que:

Y é um grupo de fórmula (a):



e Y é ligado na posição 3 ou 4 do anel fenileno em relação ao grupo $\text{---CH}_2\text{---}(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{---}$;

X é selecionado de ---C(O)NH--- e ---NHC(O)--- ;

Ar^1 é selecionado de fen-1,3-ileno e fen-1,4-ileno, em que o grupo fenileno é não substituído ou substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de alquila C_{1-3} , ---O--- (alquila C_{1-3}) e halo;

cada R^1 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} , ---O--- (alquila C_{1-3}), hidroxila e halo;

cada R^2 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}), e halo;

cada R^3 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} ; ou dois grupos R^3 são unidos para formar alquilenos C_{1-3} ,
 5 alquenileno C_{2-3} ou oxiran-2,3-diila;

cada R^4 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}) e halo;

R^5 é selecionado de hidrogênio, metila e etila;

R^6 é selecionado de hidrogênio, metila e etila;

10 R^a é selecionado de alquila C_{1-6} ;

a é 0, 1, 2 ou 3;

b é 0, 1, 2 ou 3;

c é 0, 1, 2, 3 ou 4;

d é 0, 1, 2 ou 3;

15 e é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

p é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; desde que quando n é 0, p é
 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6;

20 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Conforme utilizada a seguir, a frase "composto de fórmula I" significa um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, isto é, esta frase
 significa um composto de fórmula I na forma de base livre
 25 ou na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, a menos que seja indicado de outra forma.

Em outro aspecto, esta invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo (a) um composto de fórmula I, (b) um veículo farmacêuticamente aceitável. Este
 30 aspecto da invenção inclui, por exemplo, composições

farmacêuticas adequadas para administração por inalação.

Em ainda outro aspecto, esta invenção refere-se a uma composição que compreende (a) um composto de fórmula I, e (b) um agente antiinflamatório esteroidal (por exemplo, um corticosteroide). O termo "agente antiinflamatório esteroidal", como aqui utilizado, inclui sais farmacêuticamente aceitáveis e/ou solvatos de tais agentes, salvo indicação em contrário. Esta invenção também se refere a uma composição farmacêutica compreendendo (a) um composto de fórmula I, (b) um agente antiinflamatório esteroidal e (c) um veículo farmacêuticamente aceitável. Estes aspectos da invenção incluem, por exemplo, composições adequadas para administração por inalação. Em uma modalidade particular, o agente antiinflamatório esteroidal é um corticosteroide (por exemplo, um glicocorticoide), como o propionato de fluticasona ou um solvato do mesmo; ou furoato de fluticasona ou um solvato do mesmo.

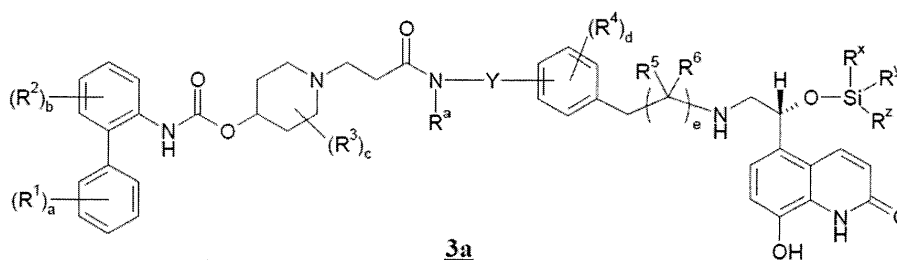
Em ainda outro aspecto, esta invenção refere-se a um método para o tratamento de um distúrbio pulmonar em um paciente compreendendo a administração de um composto de fórmula I ao paciente. Este aspecto da invenção inclui, por exemplo, o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma. Também estão incluídos os métodos em que um agente antiinflamatório esteroidal é administrado de forma simultânea ou sequencialmente com o composto de fórmula I para o tratamento de uma doença pulmonar.

Em outro aspecto, esta invenção refere-se a um método para produzir a broncodilatação em um mamífero compreendendo administrar uma quantidade produtora de

broncodilatação de um composto de fórmula I ao mamífero. Este aspecto inclui, por exemplo, produzir broncodilatação em um ser humano.

Em ainda outro aspecto, esta invenção refere-se a um método para antagonizar um receptor muscarínico e agonizar um receptor β_2 adrenérgico em um sistema biológico ou amostra compreendendo um receptor muscarínico e um receptor β_2 adrenérgico, o método compreendendo tratar o sistema biológico ou amostra com um composto de fórmula I. Este aspecto inclui métodos tanto *in vivo* quanto *in vitro*.

Esta invenção também se refere aos processos e novos intermediários úteis para preparar compostos de fórmula I. Em uma tal modalidade, esta invenção refere-se a um composto de fórmula 3a:



ou um sal do mesmo, em que R^x e R^y são independentemente selecionados de alquila C_{1-4} , fenila e alquila C_{1-4} -(fenila); e R^z é selecionado de alquila C_{1-4} , fenila, alquila C_{1-4} -(fenila) e -O-(alquila C_{1-4}).

Em ainda outro destes aspectos do método, esta invenção se refere a um processo de preparação de um composto de fórmula I, o processo compreendendo a desproteção de um composto de fórmula 3a para fornecer um composto de fórmula I.

Outros aspectos e modalidades desta invenção são

descritos neste documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em um dos aspectos da sua composição, esta invenção se refere aos compostos da fórmula I. Estes compostos contêm
5 um ou mais centros quirais e, portanto, tais compostos (e seus intermediários) podem existir como misturas racêmicas; estereoisômeros puros (isto é, enantiômeros ou diastereoisômeros); misturas enriquecidas de estereoisômero e similares. Compostos quirais mostrados ou nomeados aqui
10 sem estereoquímica definida em um centro quiral destinam-se a incluir quaisquer ou todas as variações de estereoisômero possíveis no estereocentro indefinido, salvo indicação em contrário. A representação ou nomeação de um estereoisômero particular significa que o estereocentro indicada tem a
15 estereoquímica designada com o entendimento de que pequenas quantidades de estereoisômeros também podem estar presentes, salvo indicação em contrário, contanto que a utilidade do composto representado ou nomeado não seja eliminada pela presença de outro estereoisômero.

20 Compostos de fórmula I também contêm vários grupos básicos (por exemplo, grupos amino) e, portanto, tais compostos podem existir na forma de base livre ou na forma de vários sais, como na forma de um sal monoprotonado ou na forma de um sal diprotonado, ou suas misturas. Todas essas
25 formas estão incluídas dentro do escopo desta invenção, salvo indicação em contrário.

Esta invenção também inclui compostos isotopicamente marcados de fórmula I, isto é, compostos de fórmula I, onde um átomo foi substituído ou enriquecido com um átomo tendo
30 o mesmo número atômico, porém uma massa atômica diferente

da massa atômica que predomina na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados a um composto de fórmula I incluem, mas não estão limitados, a ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl e ^{18}F . São de particular interesse os compostos de fórmula I enriquecidos em trítio ou carbono-14, cujos compostos podem ser usados, por exemplo, nos estudos de distribuição de tecido. Também de interesse particular são os compostos de fórmula I enriquecidos em deutério, especialmente em um sítio de metabolismo, onde espera-se que os ditos compostos tenham maior estabilidade metabólica. Também de interesse particular são os compostos de fórmula I enriquecidos em um isótopo emissor de pósitrons, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , cujos compostos podem ser usados, por exemplo, em estudos de tomografia de emissão de pósitrons (PET).

Além disso, quando aplicável, todos os isômeros *cis-trans* ou *E/Z* (isômeros geométricos), formas tautoméricas e formas topoisoméricas dos compostos da invenção são incluídos no escopo da invenção, salvo indicação em contrário.

Os compostos aqui descritos foram tipicamente nomeados usando o recurso AutoNom do software ISIS/Draw MDL® comercialmente disponível (Symyx, Santa Clara, Califórnia).

Modalidades Representativas

Os substituintes e os valores seguintes são destinados a fornecer exemplos representativos de vários aspectos e modalidades desta invenção. Estes valores representativos são destinados para definir e ilustrar adicionalmente tais aspectos e modalidades, e não são destinados a excluir outras modalidades ou a limitar o escopo da presente

invenção. Neste sentido, a representação que um valor ou substituinte particular é preferível não se destina de forma alguma a excluir outros valores ou substituintes desta invenção, a menos que seja especificamente indicado.

5 Em uma modalidade, n é 0 e Ar^1 está ausente. Em outra modalidade, n é 1 e Ar^1 está presente.

Quando presente, em uma modalidade, Ar^1 é fen-1,3-ileno não substituído. Em outra modalidade, Ar^1 é fen-1,3-ileno substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados
 10 independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}) e halo. Em outra modalidade, Ar^1 é fen-1,3-ileno substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente de metila, etila, metóxi, flúor ou cloro. Exemplos representativos de Ar^1 incluem, mas não estão limitados, a
 15 fen-1,3-ileno, 2-metilfen-1,3-ileno, 4-metilfen-1,3-ileno, 5-metilfen-1,3-ileno, 6-metilfen-1,3-ileno, 2-metoxifen-1,3-ileno, 4-metoxifen-1,3-ileno, 5-metoxifen-1,3-ileno, 6-metoxifen-1,3-ileno, 2-fluorfen-1,3-ileno, 4-fluorfen-1,3-ileno, 5-fluorfen-1,3-ileno, 6-fluorfen-1,3-ileno, 2-
 20 clorofen-1,3-ileno, 4-clorofen-1,3-ileno, 5-clorofen-1,3-ileno, 6-clorofen-1,3-ileno, 2,4-dimetilfen-1,3-ileno, 2,5-dimetilfen-1,3-ileno, 2,6-dimetilfen-1,3-ileno, 4,6-dimetilfen-1,3-ileno, 2-cloro-5-metoxifen-1,3-ileno e 5-cloro-2-metoxifen-1,3-ileno. Em uma modalidade particular,
 25 Ar^1 é fen-1,3-ileno ou 6-metilfen-1,3-ileno.

Em outra modalidade, Ar^1 é fen-1,4-ileno não substituído. Em ainda outra modalidade, Ar^1 é fen-1,4-ileno substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}) e halo.
 30 Em outra modalidade, Ar^1 é fen-1,4-ileno substituído com 1

ou 2 substituintes selecionados independentemente de metila, etila, metóxi, flúor ou cloro. Exemplos representativos de Ar^1 incluem, mas não estão limitados, a fen-1,4-ileno, 2-metilfen-1,4-ileno, 3-metilfen-1,4-ileno, 5-metilfen-1,4-ileno, 6-metilfen-1,4-ileno, 2-metoxifen-1,4-ileno, 3-metoxifen-1,4-ileno, 5-metoxifen-1,4-ileno, 6-metoxifen-1,4-ileno, 2-fluorfen-1,4-ileno, 3-fluorfen-1,4-ileno, 5-fluorfen-1,4-ileno, 6-fluorfen-1,4-ileno, 2-clorofen-1,4-ileno, 3-clorofen-1,4-ileno, 5-clorofen-1,4-ileno, 6-clorofen-1,4-ileno, 2,3-dimetilfen-1,4-ileno, 2,5-dimetilfen-1,4-ileno, 2,6-dimetilfen-1,4-ileno, 3,5-dimetilfen-1,4-ileno, 2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno e 5-cloro-2-metoxifen-1,4-ileno.

Em uma modalidade particular, Ar^1 é fen-1,3-ileno, fen-1,4-ileno ou 6-metilfen-1,3-ileno.

Em modalidades separadas, p é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; contanto que p não seja 0 quando n é 0. Além disso, em uma modalidade, quando n é 0 e X é $-NHC(O)-$, então p não é tipicamente 1. Grupos $-(CH_2)_p-$ representativos incluem $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ e $-(CH_2)_6-$. Em uma modalidade particular, p é 0, 1, 2, 3 ou 4.

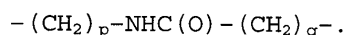
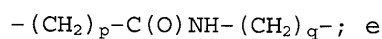
Em modalidades separadas, q é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Grupos $-(CH_2)_q-$ representativos incluem $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, e $-(CH_2)_6-$. Em uma modalidade particular, q é 0, 1 ou 2.

Em uma modalidade, X é $-C(O)NH-$. Em outra modalidade, X é $-NHC(O)-$.

Em uma modalidade particular, Y forma um grupo de fórmula:

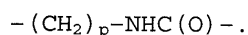
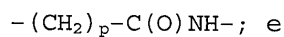
$-(CH_2)_p-X-(CH_2)_q-$, onde X , p e q são como definidos

aqui. Exemplos representativos incluem:

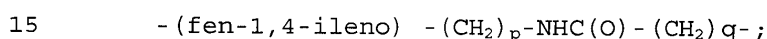
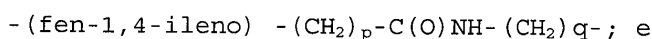
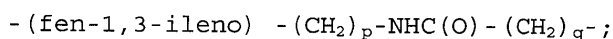
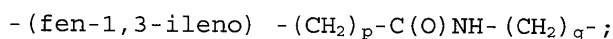


Em outra modalidade particular, Y forma um grupo de
5 fórmula: $-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-$, onde X e p são como definidos aqui.

Exemplos representativos incluem:



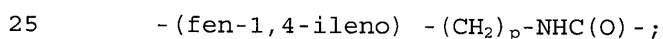
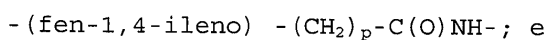
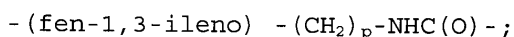
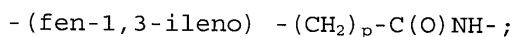
Em outra modalidade particular, Y forma um grupo de
10 fórmula: $-\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-(\text{CH}_2)_q-$, onde Ar^1 , X, p e q são como definidos aqui. Exemplos representativos incluem:



onde o grupo fen-1,3-ileno ou fen-1,4-ileno é não substituído ou substituído, como aqui definido.

Em outra modalidade particular, Y forma um grupo de
fórmula:

20 $-\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-$, onde Ar^1 , X e p são como definidos aqui. Exemplos representativos incluem:



onde o fen-1,3-ileno ou fen-1,4-ileno é não substituído ou substituído, como aqui definido.

Em uma outra modalidade particular, Y forma um grupo
da fórmula:

30 $-\text{Ar}^1-\text{X}-(\text{CH}_2)_q-$, onde Ar^1 , X e q são como definidos

aqui. Exemplos representativos incluem:

- (fen-1,3-ileno)-C(O)NH-(CH₂)_q-;
- (fen-1,3-ileno)-NHC(O)-(CH₂)_q-;
- (fen-1,4-ileno)-C(O)NH-(CH₂)_q-; e
- 5 - (fen-1,4-ileno)-NHC(O)-(CH₂)_q-;

em que o grupo fen-1,3-ileno ou fen-1,4-ileno é não substituído ou substituído, como aqui definido.

Em outra modalidade particular, Y forma um grupo de fórmula: -Ar¹-X-, onde Ar¹ e X são como definidos aqui.

10 Exemplos representativos incluem:

- (fen-1,3-ileno)-C(O)NH-;
- (fen-1,3-ileno)-NHC(O)-;
- (fen-1,4-ileno)-C(O)NH-; e
- (fen-1,4-ileno)-NHC(O)-;

15 onde o fen-1,3-ileno ou fen-1,4-ileno é não substituído ou substituído, como aqui definido.

Em uma modalidade, Y está ligado na posição 3 do anel fenileno em relação ao grupo -CH₂-(CR⁵R⁶)_e. Em outra modalidade, Y está ligado na posição 4 do anel fenileno em
20 relação ao grupo -CH₂-(CR⁵R⁶)_e-.

Em uma modalidade, a é 0 e R¹ está ausente. Em outras modalidades separadas, a é 1, 2 ou 3, isto é, um, dois ou três grupos R¹ estão presentes em qualquer posição disponível do anel fenila ao qual R¹ está ligado. Por
25 exemplo, quando a é 1, R¹ pode estar na posição 2, 3, 4, 5 ou 6 do anel fenila ao qual R¹ está ligado; quando a é 2, grupos R¹ podem estar nas posições 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5- do anel fenila ao qual R¹ está ligado; e quando a é 3, grupos R¹ podem estar nas posições 2,3,4-,
30 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- ou 3,4,5- do anel fenila ao

qual R^1 está ligado.

Quando presente, em uma modalidade, cada R^1 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}), hidroxila e halo. Em outra modalidade, cada R^1 é
 5 selecionado independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}) e halo. Em outra modalidade, cada R^1 é selecionado independentemente de metila, etila, metóxi, flúor, cloro e bromo.

Em uma modalidade, b é 0 e R^2 está ausente. Em outras
 10 modalidades separadas, b é 1, 2 ou 3, isto é, um, dois ou três grupos R^2 estão presentes em qualquer posição disponível do anel fenileno a que R^2 está ligado. Por exemplo, quando b é 1, um grupo R^2 pode estar na posição 3, 4, 5 ou 6 do anel fen-1,2-ileno ao qual R^2 está ligado;
 15 quando b é 2, grupos R^2 podem estar nas posições 3,4-, 3,5-, 3,6-, 4,5-, 4,6- ou 5,6- do anel fen-1,2-ileno a que R^2 está ligado; e quando b é 3, grupos R^2 podem estar nas posições 3,4,5-, 3,4,6- ou 4,5,6- do anel fen-1,2-ileno ao qual R^2 está ligado.

20 Quando presentes, em uma modalidade, cada R^2 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}) e halo. Em outra modalidade, cada R^2 é selecionado independentemente de halo. Em outra modalidade, cada R^2 é selecionado independentemente de metila, etila, metóxi,
 25 flúor, cloro e bromo.

Em uma modalidade, c é 0 e R^3 é ausente. Em outras modalidades separadas, c é 1, 2, 3 ou 4, isto é, um, dois, três ou quatro grupos R^3 estão presentes em qualquer posição disponível do anel piperidin-1,4-ila, em que R^3
 30 está ligado.

Quando presente, em uma modalidade, cada R^3 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} . Em outra modalidade, cada R^3 é metila. Grupos R^3 representativos incluem metila, etila, n-propila e isopropila.

5 Em outra modalidade, dois grupos R^3 são unidos para formar alquilenos C_{1-3} ou alquilenos C_{2-3} ou oxiran-2,3-diila. Grupos representativos incluem $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ e $-CH_2CH=CH-$. Por exemplo, dois grupos R^3 nas posições 2 e 6 no anel piperidina podem ser unidos para formar uma ponte de etileno (isto é, o anel piperidina e os grupos R^3 formam um anel 8-azabicyclo[3.2.1]octano); ou dois grupos R^3 nas posições 1 e 4 no anel piperidina podem ser unidos para formar uma ponte etileno (isto é, o anel piperidina e os grupos R^3 formam um anel 1-azabicyclo[2.2.2]octano); ou dois grupos R^3 nas posições 2 e 6 no anel piperidina podem ser unidos para formar uma ponte etenileno (isto é, o anel piperidina e os grupos R^3 formam um 8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-eno). Nesta modalidade, outros grupos R^3 como aqui definidos também podem estar presentes.

Em ainda outra modalidade, dois grupos R^3 são unidos para formar um grupo oxiran-2,3-diil. Por exemplo, dois grupos R^3 nas posições 2 e 6 no anel piperidina podem ser unidos para formar um anel 3-oxatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano.

25 Nesta modalidade, outros grupos R^3 como aqui definido também podem estar presentes.

Em uma modalidade, d é 0 e R^4 é ausente.

Em outras modalidades separadas, d é 1, 2 ou 3, isto é, um, dois ou três grupos R^4 podem ser ligados em qualquer posição disponível do anel fenileno a que R^4 está ligado.

30

Por exemplo, quando d é 1 e Y está ligado na posição 3 do anel fenileno, um grupo R^4 pode estar na posição 2, 4, 5 ou 6 do anel fen-1,3-ileno em que R^4 está ligado. Quando d é 1 e Y está ligado na posição 4 do anel fenileno, um grupo R^4 pode estar, por exemplo, na posição 2, 3, 5 ou 6 do anel fen-1,4-ileno ao qual R^4 está ligado.

Quando d é 2 e Y está ligado na posição 3 do anel fenileno, grupos R^4 podem estar, por exemplo, nas posições 2,4-, 2,5-, 2,6-, 4,5-, 4,6- ou 5,6- do anel fen-1,3-ileno ao qual R^4 está ligado. Quando d é 2 e Y está ligado na posição 4 do anel fenileno, grupos R^4 podem estar, por exemplo, nas posições 2,3-, 2,5-, 2,6-, 3,5-, 3,6- ou 5,6- do anel fen-1,4-ileno a que R^4 está ligado.

Quando d é 3 e Y está ligado na posição 3 do anel fenileno, grupos R^4 podem estar, por exemplo, nas posições 2,4,5-, 2,4,6-, 2,5,6- ou 4,5,6- do anel fenileno a que R^4 está ligado. Quando d é 3 e Y é ligado na posição 4 do anel fenileno, grupos R^4 podem estar, por exemplo, nas posições 2,3,5-, 2,3,6-, 2,5,6-, ou 3,5,6- do anel fenileno a que R^4 está ligado.

Quando presentes, em uma modalidade, cada R^4 é selecionado independentemente de alquila C_{1-3} , -O-(alquila C_{1-3}), e halo. Em outra modalidade, cada R^4 é selecionado independentemente de metila, etila, metóxi, flúor, cloro e bromo. Em uma modalidade particular, R^4 é selecionado a partir de metila, metóxi, cloro e flúor. Em outra modalidade particular, d é 2 e cada R^4 é metila. Em ainda outra modalidade particular, d é 2 e um R^4 é metóxi, e o outro R^4 é cloro.

Em uma modalidade, e é 0 e $-CR^5R^6-$ está ausente. Em

outra modalidade, e é 1.

Quando presente, em uma modalidade, R^5 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^5 é metila. Em ainda outra modalidade, R^5 é etila.

5 Quando presente, em uma modalidade, R^6 é hidrogênio. Em outra modalidade, R^6 é metila. Em ainda outra modalidade, R^6 é etila. Em uma modalidade particular, R^6 é hidrogênio e R^5 é hidrogênio ou metila. Em outra modalidade particular, R^5 e R^6 são ambos metila.

10 Quando $R_5 \neq R_6$, o carbono a que R_5 e R_6 estão ligados é quiral. Em uma modalidade, este estereocentro tem a configuração (R). Em outra modalidade, este estereocentro tem a configuração (S). Em modalidades particulares, o grupo $-\text{CH}_2-(\text{CR}^5\text{R}^6)_e-$ é selecionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
15 $\text{CH}_2\text{C}^*\text{H}(\text{CH})_3-$, onde C^* tem a configuração (R), a configuração (S) ou é racêmico.

Em uma modalidade, R^a é selecionado de alquila C_{1-6} . Em outra modalidade, R^a é alquila C_{1-4} . Em ainda outra modalidade, R^a é alquila C_{1-3} . Grupos R^a representativos
20 incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila e n-hexila. Em uma modalidade particular, R^a é metila.

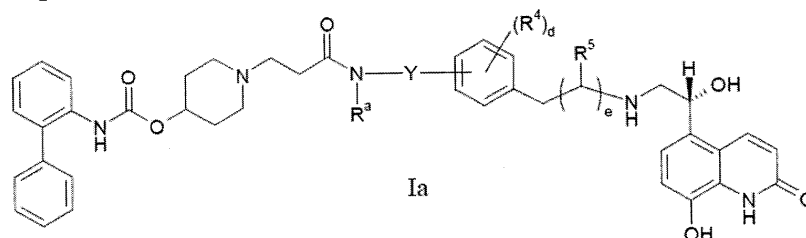
Em uma modalidade, o composto de fórmula I é uma base livre. Em outra modalidade, o composto de fórmula I é uma
25 forma de monossal. Em ainda outra modalidade, o composto de fórmula I é uma forma dissal.

Grupamentos Subgenéricos Representativos

As seguintes fórmulas e agrupamentos subgenéricos são destinados a fornecer exemplos representativos de vários
30 aspectos e modalidades da presente invenção e, como tais,

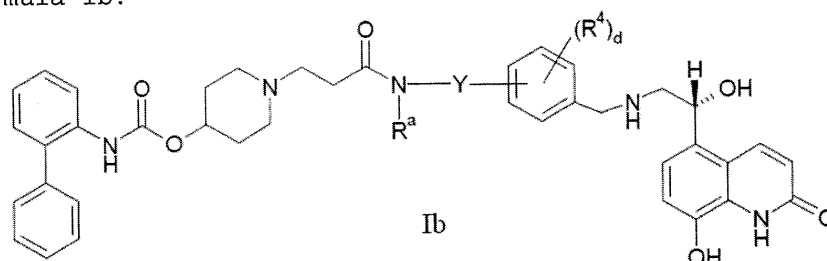
eles não pretendem excluir outras modalidades ou a limitar o escopo das modalidades ou da invenção, salvo indicação em contrário.

Uma modalidade particular desta invenção refere-se a
5 um composto de fórmula Ia:



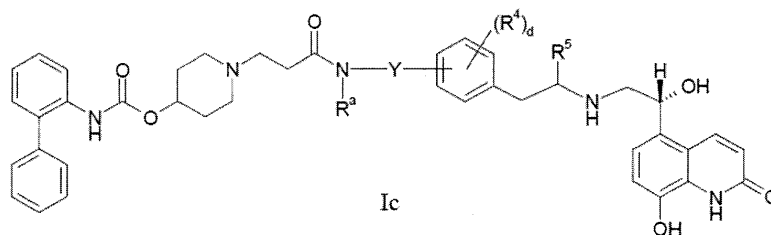
isto é, um composto de fórmula I em que a, b e c são 0 (isto é, R^1 , R^2 e R^3 estão ausentes), R^6 é hidrogênio e R^4 , R^5 , R^a , Y, d e e são como aqui definidos, ou um sal
10 farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Outra modalidade particular refere-se a um composto de fórmula Ib:



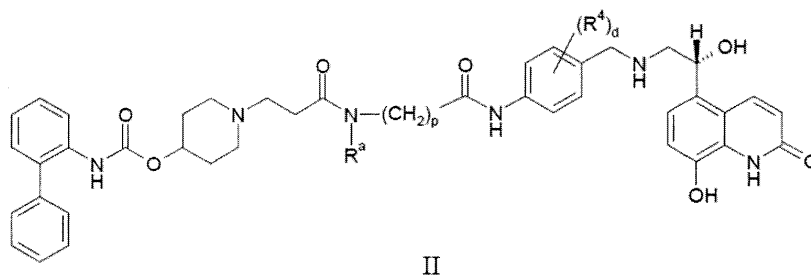
isto é, um composto de fórmula I em que a, b, c e e
15 são 0 (isto é, R^1 , R^2 , R^3 e CR^5R^6 estão ausentes), e R^4 , R^a , Y e d são como definidos aqui, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Outra modalidade particular refere-se a um composto de fórmula Ic:



isto é, um composto de fórmula I em que a, b e c são 0 (isto é, R^1 , R^2 e R^3 estão ausentes), R^6 é hidrogênio, e é 1 e R^4 , R^5 , R^a , Y e d são como definidos aqui, ou um sal 5 farmacologicamente aceitável do mesmo.

Outra modalidade particular refere-se a um composto de fórmula II:



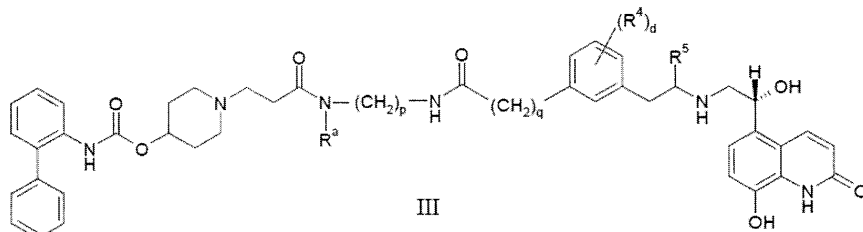
isto é, um composto de fórmula I em que a, b, c e e 10 são 0 (isto é, R^1 , R^2 , R^3 e CR^5R^6 estão ausentes), Y forma um grupo da fórmula: $-(CH_2)_p-C(=O)NH-$ e R^4 , R^a , d e p são como definidos aqui, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em uma modalidade particular dos compostos de fórmula 15 II, R^a é metila; p é 3 ou 4; e d é 0, 1 ou 2; e cada R^4 é selecionado independentemente de metila; metóxi, cloro e flúor.

Em outra modalidade particular de compostos de fórmula 20 II, R^a é metila; p é 4; e d é 0, 1 ou 2; e cada R^4 é selecionado independentemente de metila; metóxi, cloro e flúor. Como mostrado na Tabela III, todos os compostos

desta modalidade testados no ensaio de rato Einthoven (100 mg) exibiram um efeito broncoprotetor em 24 h.

Outra modalidade particular refere-se a um composto de fórmula III:



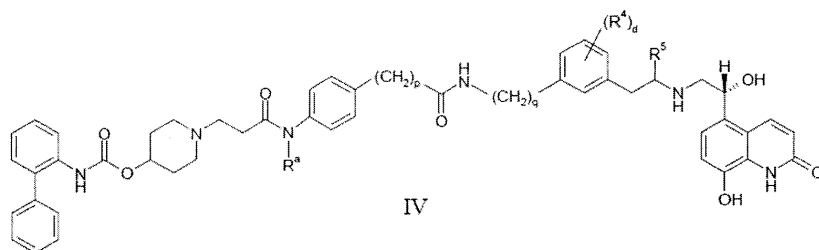
5

isto é, um composto de fórmula I em que a, b e c são 0 (isto é, R^1 , R^2 e R^3 estão ausentes), R^6 é hidrogênio, e é 1, Y forma um grupo da fórmula: $-(CH_2)_p-NHC(O)-(CH_2)_q-$ e R^4 , R^5 , R^a , d, p e q são como definidos aqui, ou um sal

10 farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma modalidade particular dos compostos de fórmula III, R^a é metila; p é 3 ou 4; q é 1; R^5 é metila; e d é 0.

Em outra modalidade, esta invenção refere-se a um composto de fórmula IV:



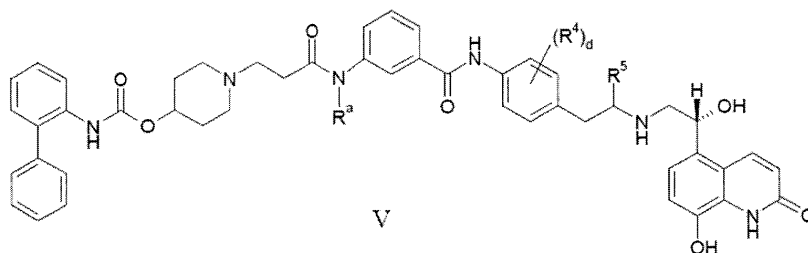
15

isto é, um composto de fórmula I em que a, b e c são 0 (isto é, R^1 , R^2 e R^3 estão ausentes), R^6 é hidrogênio, e é 1, Y forma um grupo de fórmula: $-Ar^1-(CH_2)_p-C(O)NH-(CH_2)_q-$, Ar^1 é fenil-1,4-eno e R^4 , R^5 , R^a , d, p e q são como

20 definidos aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma modalidade particular dos compostos de fórmula IV, R^a é metila; p é 1; q é 1 ou 2; R^5 é hidrogênio ou metila; d é 0 ou 1; e R^4 é selecionado a partir de metila; metóxi e flúor.

5 Em outra modalidade, esta invenção se refere a um composto de fórmula V:



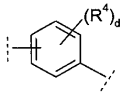
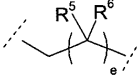
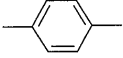
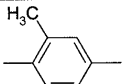
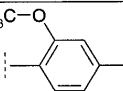
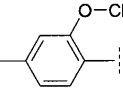
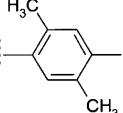
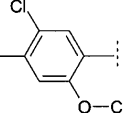
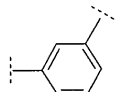
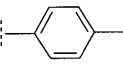
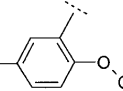
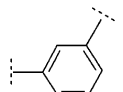
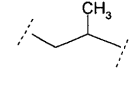
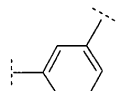
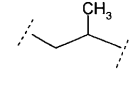
isto é, um composto de fórmula I em que a , b e c são 0 (isto é, R^1 , R^2 e R^3 estão ausentes), R^6 é hidrogênio, e é 1, Y forma um grupo de fórmula: $-\text{Ar}^1-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, Ar^1 é fenil-1,3-eno e R^4 , R^5 , R^a , e d são como definidos aqui, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

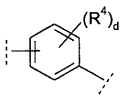
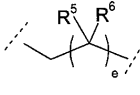
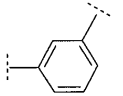
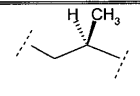
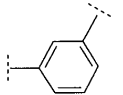
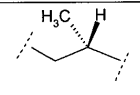
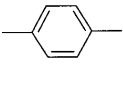
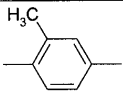
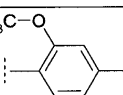
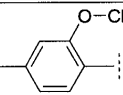
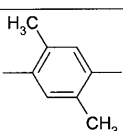
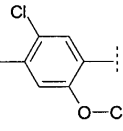
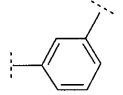
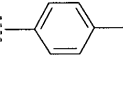
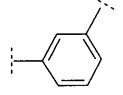
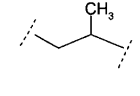
Em uma modalidade particular dos compostos de fórmula V, R^a é metila; R^5 é hidrogênio ou metila; d é 0, 1 ou 2; e cada R^4 é selecionado independentemente de metila; metóxi, cloro e flúor.

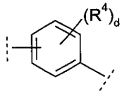
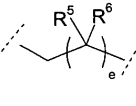
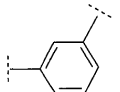
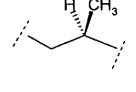
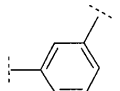
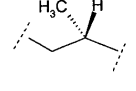
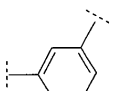
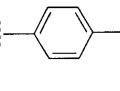
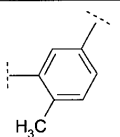
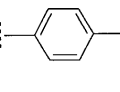
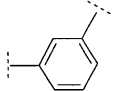
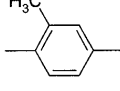
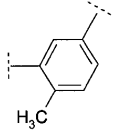
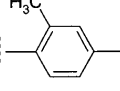
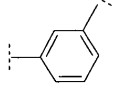
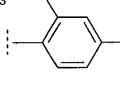
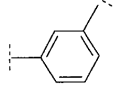
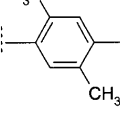
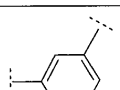
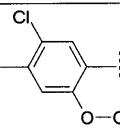
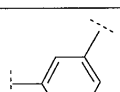
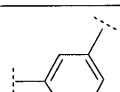
Modalidades particulares dos compostos de fórmula I são compostos em que a , b e c são 0 (isto é, R^1 , R^2 e R^3 estão ausentes), R^a é metila; e $(\text{Ar}^1)_n$, $(\text{CH}_2)_p$, X , $(\text{CH}_2)_q$, $(R^4)_d$ (e o anel fenileno a que está ligado), e $-\text{CH}_2(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ são como definido na Tabela I:

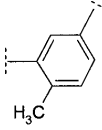
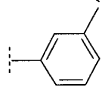
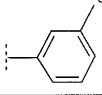
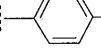
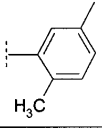
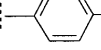
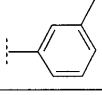
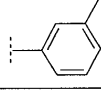
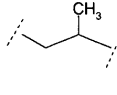
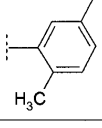
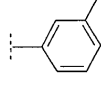
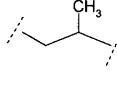
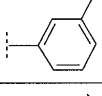
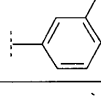
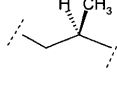
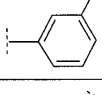
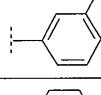
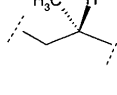
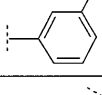
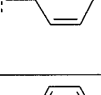
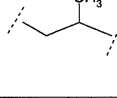
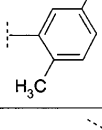
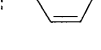
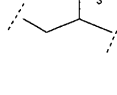
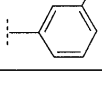
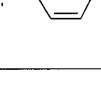
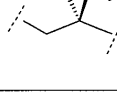
Tabela I

ID	$(\text{Ar}^1)_n$	$(\text{CH}_2)_p$	X	$(\text{CH}_2)_q$	$(R^4)_d$	$(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$

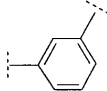
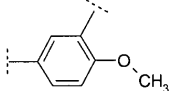
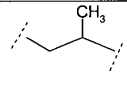
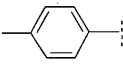
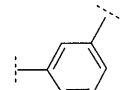
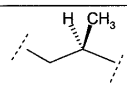
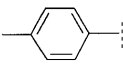
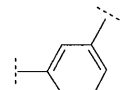
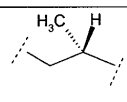
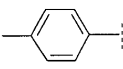
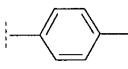
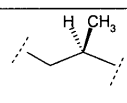
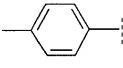
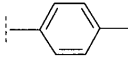
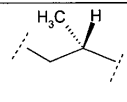
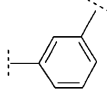
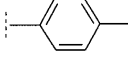
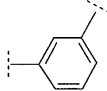
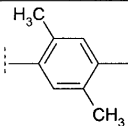
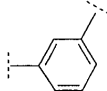
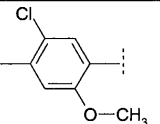
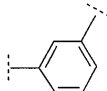
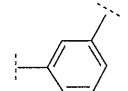
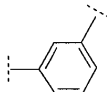
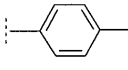
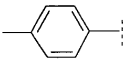
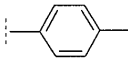
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-1	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-2	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-3	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-4	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-5	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-6	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		CH ₂
I-7	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-8	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-9	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-10	---	$(CH_2)_3$	C(O)NH	---		
I-11	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH ₂		

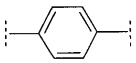
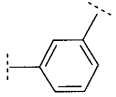
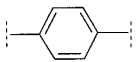
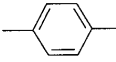
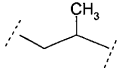
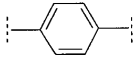
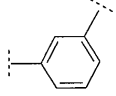
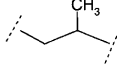
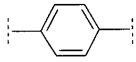
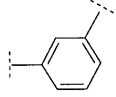
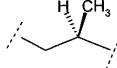
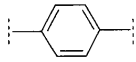
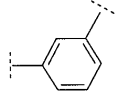
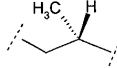
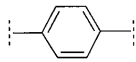
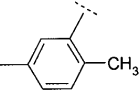
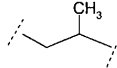
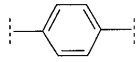
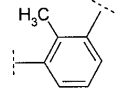
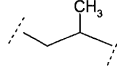
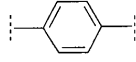
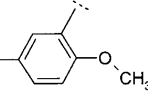
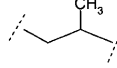
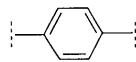
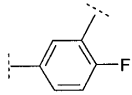
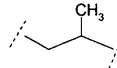
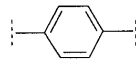
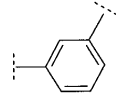
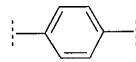
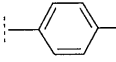
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-12	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH_2		
I-13	---	$(CH_2)_3$	NHC(O)	CH_2		
I-14	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-15	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-16	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-17	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-18	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-19	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		CH_2
I-20	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-21	---	$(CH_2)_4$	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-22	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH_2		

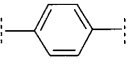
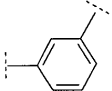
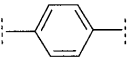
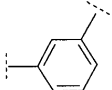
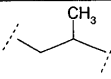
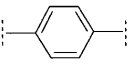
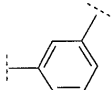
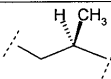
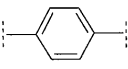
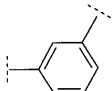
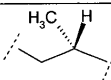
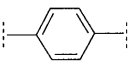
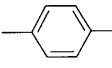
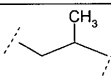
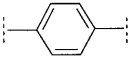
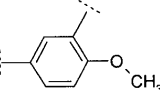
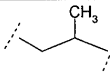
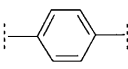
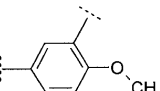
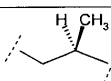
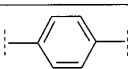
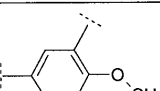
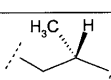
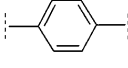
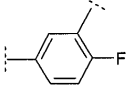
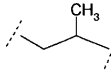
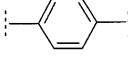
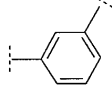
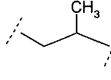
ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$		
I-23	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH ₂		
I-24	---	$(CH_2)_4$	NHC(O)	CH ₂		
I-25		---	C(O)NH	---		CH ₂
I-26		---	C(O)NH	---		CH ₂
I-27		---	C(O)NH	---		CH ₂
I-28		---	C(O)NH	---		CH ₂
I-29		---	C(O)NH	---		CH ₂
I-30		---	C(O)NH	---		CH ₂
I-31		---	C(O)NH	---		CH ₂
I-32		---	C(O)NH	---		(CH ₂) ₂

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	$R^5 R^6$
I-33		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-34		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-35		---	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-36		---	C(O)NH	---		
I-37		---	C(O)NH	---		
I-38		---	C(O)NH	---		
I-39		---	C(O)NH	---		
I-40		---	C(O)NH	---		
I-41		---	C(O)NH	---		
I-42		---	C(O)NH	---		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	$(R^5, R^6)_e$
I-43		---	C(O)NH	---		
I-44		---	C(O)NH	CH ₂		
I-45		---	C(O)NH	CH ₂		
I-46		---	C(O)NH	CH ₂		
I-47		---	C(O)NH	CH ₂		
I-48		---	C(O)NH	CH ₂		
I-49		---	C(O)NH	CH ₂		
I-50		---	C(O)NH	CH ₂		
I-51		---	C(O)NH	CH ₂		
I-52		---	NHC(O)	CH ₂		
I-53		---	NHC(O)	CH ₂		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	$(R^5, R^6)_e$
I-54		---	NHC(O)	CH ₂		
I-55		---	C(O)NH	$(CH_2)_2$		
I-56		---	C(O)NH	$(CH_2)_2$		
I-57		---	C(O)NH	$(CH_2)_2$		
I-58		---	C(O)NH	$(CH_2)_2$		
I-59		CH ₂	C(O)NH	---		CH ₂
I-60		CH ₂	C(O)NH	---		CH ₂
I-61		CH ₂	C(O)NH	---		CH ₂
I-62		CH ₂	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-63		CH ₂	C(O)NH	---		$(CH_2)_2$
I-64		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		$(CH_2)_2$

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	$R^5 R^6$
I-65		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		(CH ₂) ₂
I-66		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-67		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-68		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-69		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-70		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-71		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-72		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-73		CH ₂	C(O)NH	CH ₂		
I-74		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		CH ₂
I-75		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		CH ₂

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	$(R^5, R^6)_e$
I-76		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		(CH ₂) ₂
I-77		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-78		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-79		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-80		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-81		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-82		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-83		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-84		CH ₂	NHC(O)	CH ₂		
I-85		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		

ID	$(Ar^1)_n$	$(CH_2)_p$	X	$(CH_2)_q$	$(R^4)_d$	$R^5 R^6$
I-86		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-87		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-88		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-89		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-90		CH ₂	C(O)NH	(CH ₂) ₂		
I-91		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-92		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-93		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-94		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-95		CH ₂	NHC(O)	(CH ₂) ₂		
I-96		(CH ₂) ₂	NHC(O)	CH ₂		CH ₂

Os compostos listados na Tabela I podem estar na forma

de base livre ou podem estar na forma de sal farmacêuticamente aceitável. São de particular interesse os compostos da Tabela I que demonstram um efeito broncoprotetor 24 horas após a administração por inalação, por exemplo, conforme determinado no ensaio de rato Einthoven.

Definições

Ao descrever esta invenção incluindo seus vários aspectos e modalidades, os seguintes termos têm os seguintes significados, salvo indicação em contrário.

Os termos singulares "um", "uma" e "o" incluem os termos no plural correspondentes, a menos que o contexto de uso claramente diga o contrário.

O termo "alquila" significa um grupo de hidrocarboneto monovalente saturado que pode ser linear ou ramificado. Salvo indicação em contrário, tais grupos alquila contêm tipicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquila representativos incluem, a título de exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila e similares.

Quando um número específico de átomos de carbono são tencionados a um determinado termo, o número de átomos de carbono é mostrado que precede o termo. Por exemplo, o termo "alquila C₁₋₃" significa um grupo alquila tendo de 1 a 3 átomos de carbono onde os átomos de carbono estão em qualquer configuração quimicamente aceitável, incluindo configurações lineares ou ramificadas.

O termo "alquilenos" significa um grupo de hidrocarboneto saturado divalente que pode ser linear ou

ramificado. Salvo indicação em contrário, tais grupos alquilenos tipicamente contêm de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilenos representativos, a título de exemplo, incluem metileno, etano-1,2-diila ("etileno"), propano-1,2-
 5 diila, propano-1,3-diila, butano-1,4-diila, pentano-1,5-diila e similares.

O termo "grupo amino protetor" significa um grupo protetor adequado para evitar reações indesejadas em um grupo amino. Grupos aminoprotetores representativos
 10 incluem, mas não estão limitados, a terc-butoxicarbonila (BOC), por tritila (Tr), benziloxycarbonila (Cbz), 9-fluorenilmetoxycarbonila (Fmoc), benzila, formila, trimetilsilila (TMS), terc-butildimetilsilila (TBS) e similares.

O termo "grupo protetor carboxila" significa um grupo protetor adequado para evitar reações indesejadas em um grupo carboxila (isto é, -COOH). Grupos protetores carboxila representativos incluem, mas não estão limitados, aos ésteres, tais como metila, etila, terc-butila, benzila
 20 (Bn), p-metoxibenzila (PMB), 9-fluorenilmetila (Fm), trimetilsilila (TMS), terc-butildimetilsilila (TBS, TBDMS), difenilmetila (benzidrila, DPM) e similares.

O termo "halo" significa flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "grupo protetor hidroxila" significa um grupo
 25 protetor adequado para evitar reações indesejáveis em um grupo hidroxila. Grupos protetores hidroxila representativos incluem, mas não estão limitados, aos grupos silila incluindo grupos tri(alquil C₁₋₆)silila, como trimetilsilila (TMS), trietilsilila (TES), terc-
 30 butildimetilsilila (TBS) e similares; ésteres (grupos

acila) incluindo grupos alcanoíla C_{1-6} , como formila, acetila e similares; grupos arilmetila, como benzila (Bn), p-metoxibenzila (PMB), 9-fluorenilmetila (Fm), difenilmetila (benzidril, DPM) e similares. Além disso, 5 dois grupos hidroxila também podem ser protegidos como um grupo alquilideno, como prop-2-ilidina, formado, por exemplo, pela reação com uma cetona, como acetona.

O termo "grupo de saída" significa um grupo funcional ou um átomo que pode ser deslocado por outro grupo 10 funcional ou átomo em uma reação de substituição, como uma reação de substituição nucleofílica. A título de exemplo, grupos de saída representativos incluem, mas não estão limitados, aos grupos cloro, bromo e iodo; grupos éster sulfônicos, como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato e 15 similares; e grupos acilóxi, como acetóxi, trifluoracetóxi e similares.

O termo "micronizado" ou "na forma micronizada" significa partículas em que pelo menos cerca de 90 por cento das partículas têm um diâmetro de menos de cerca de 20 10 μm , salvo indicação em contrário.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa um sal que é aceitável para a administração a um paciente ou mamífero, como um ser humano (por exemplo, sais com 25 segurança para mamíferos aceitável para um dado regime de dosagem). Sais farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem sais de ácido acético, ascórbico, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, edisílico, fumárico, gentísico, glicônico, glicurônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, 30 isetiônico, lático, lactobiônico, maleico, málico,

mandélico, metanossulfônico, mícico, naftalenossulfônico,
naftaleno-1,5-dissulfônico, naftaleno-2,6-dissulfônico,
nicotínico, nítrico, orótico, pamoico, pantotênico,
fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-
5 toluenossulfônico e xinafoico, e similares.

O termo "derivados protegidos do mesmo" significa um
derivado do composto especificado em que um ou mais grupos
funcionais do composto são protegidos ou bloqueados de
sofrer reações indesejáveis com um grupo protetor ou
10 bloqueador. Grupos funcionais que podem ser protegidos
incluem, a título de exemplo, grupos carbóxi, grupos amino,
grupos hidroxila, grupos tiol, grupos carbonila e
similares. Grupos protetores adequados para tais grupos
funcionais são bem conhecidos pelas pessoas normalmente
15 versadas na técnica, como exemplificado pelos ensinamentos
em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in
Organic Synthesis*, Terceira Edição, Wiley, Nova Iorque,
1999, e as referências ali citadas.

O termo "sal do mesmo" significa um composto formado
20 quando o hidrogênio de um ácido é substituído por um
cátion, como um cátion metálico ou um cátion orgânico e
similares. Por exemplo, o cátion pode ser uma forma
protonada de um composto de fórmula I, isto é, onde um ou
mais grupos amino foram protonados por um ácido.
25 Tipicamente, o sal é um sal farmaceuticamente aceitável,
embora isso não seja necessário para sais de compostos
intermediários que não sejam destinados para administração
a um paciente.

O termo "solvato" significa um complexo ou agregado
30 formado por uma ou mais moléculas de um soluto, isto é, um

composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma ou mais moléculas de um solvente. Tais solvatos são tipicamente sólidos cristalinos com uma razão molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Solventes
5 representativos incluem, a título de exemplo, água, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético e similares. Quando o solvente é água, o solvato formado é um hidrato.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade suficiente para efetuar o tratamento quando
10 administrada a um paciente que precisa de tratamento.

O termo "tratando" ou "tratamento", como aqui utilizado, significa tratando ou o tratamento de uma doença ou condição médica (como DPOC ou asma) em um paciente, tal como um mamífero (por exemplo, um ser humano), que inclui
15 qualquer uma das seguintes combinações dos mesmos:

(a) evitar a ocorrência da doença ou condição médica, ou seja, o tratamento profilático de um paciente;

(b) melhorar a doença ou condição médica, isto é, eliminar ou causar a regressão da doença ou condição médica
20 em um paciente;

(c) suprimir a doença ou condição médica, isto é, retardar ou deter o desenvolvimento da doença ou condição médica em um paciente; ou

(d) aliviar os sintomas da doença ou condição médica
25 em um paciente.

Todos os outros termos usados aqui visam ter o seu significado comum como são entendidos pelas pessoas versadas na técnica, para as quais eles que pertencem.

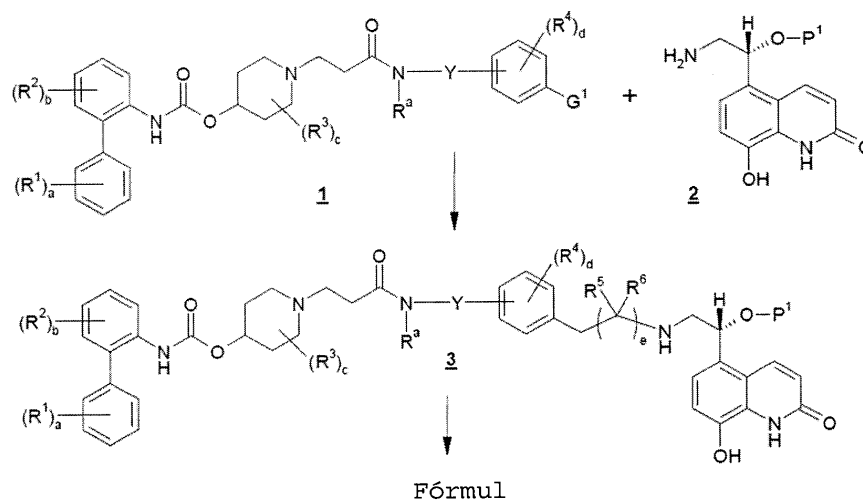
Procedimentos Sintéticos Gerais

30 Compostos desta invenção, e seus intermediários, podem

ser preparados de acordo com os seguintes métodos e procedimentos gerais usando materiais de partida e reagentes comercialmente disponíveis ou rotineiramente preparados. Os substituintes e variáveis (por exemplo, R^1 , R^2 , Y , a , b , etc.) usados nos esquemas a seguir têm os mesmos significados que aqueles definidos em outros lugares aqui, salvo indicação em contrário. Além disso, os compostos tendo um átomo ácidos ou básico ou grupo funcional podem ser usados ou podem ser produzidos como um sal, a menos que seja indicado de outra forma (em alguns casos, o uso de um sal em uma reação particular irá requerer a conversão do sal em uma forma que não seja sal, por exemplo, uma base livre, usando procedimentos de rotina antes de realizar a reação).

O esquema 1 ilustra um procedimento típico para preparação dos compostos de fórmula I (onde R^6 é hidrogênio):

Esquema 1



em que:

G^1 é -CHO ou $-CH_2C(O)R^5$; e

P^1 é um grupo protetor hidroxila, como terc-butildimetilsilila.

Neste procedimento, o composto 1 reage com cerca de
5 0,95 a cerca de 1,5 equivalente molar do composto 2, na
presença de um agente redutor para produzir o composto 3.
Qualquer agente redutor adequado pode ser utilizado nesta
reação incluindo, a título de ilustração, um reagente de
hidreto metálico, tal como boroidreto de sódio,
10 triacetoxiboroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio e
similares, ou hidrogênio e um catalisador de metal, como o
paládio em carbono, e similares. Esta reação é tipicamente
conduzida a uma temperatura variando de cerca de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ até
cerca de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (por exemplo, de cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ até cerca de
15 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante cerca de 1 hora até cerca de 6 horas ou até a
reação ser substancialmente completa. Tipicamente, essa
reação é realizada em um diluente, como diclorometano
(DCM), dicloroetano e similares. Opcionalmente, o diluente
pode conter um solvente prótico, como metanol e similares.
20 Após o término da reação, o produto é tipicamente isolado
utilizando os procedimentos convencionais, tais como
extração, recristalização, cromatografia e similares.

Alternativamente, se desejado, a mistura reacional
contendo o composto 3 pode ser usada diretamente na próxima
25 etapa da síntese, isolamento ou purificação adicional.

O composto 3 é, então, desprotegido para fornecer um
composto de fórmula I. As condições particulares usadas
para desproteger o composto 3 vão depender do grupo de
proteção utilizado. Por exemplo, quando P^1 é um grupo
30 protetor silila, como terc-butildimetilsilila, terc-

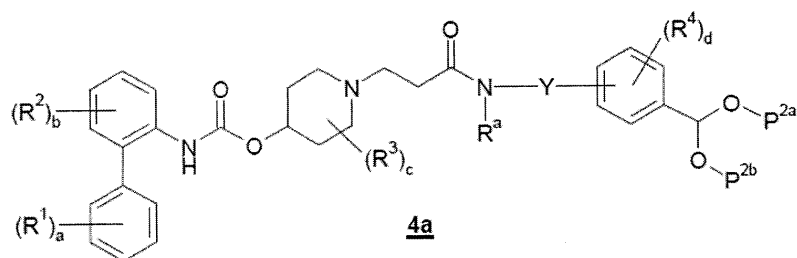
butildifenilsilila, difenilmetilsilila ou di-terc-butilmetilsilila, terc-butoxidifenilsilila, e similares (isto é, um composto de fórmula 3a, como aqui definido), este reação de desproteção é conduzida tipicamente pelo

5 contato do composto 3 com uma fonte de íon fluoreto. Em uma modalidade particular, a fonte de íon fluoreto é triidrofluoreto de trietilamina. Outras fontes adequadas de íon fluoreto incluem fluoreto de tetrabutilamônio, fluoreto de potássio com 18-coroa-6, ácido fluorídrico,

10 hidrofluoreto de piridina e similares. Esta reação é tipicamente realizada em uma temperatura variando de cerca de 0 °C até cerca de 50 °C (por exemplo, de cerca de 10 °C até cerca de 25 °C) por cerca de 24 a cerca de 72 horas ou até que a reação fosse substancialmente completa.

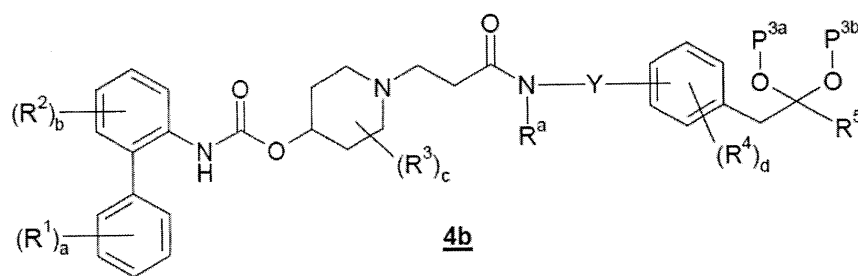
15 Tipicamente, essa reação é conduzida em um diluente, como DCM, dicloroetano e similares. Após a conclusão da reação, o produto é tipicamente isolado utilizando os procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares.

20 Compostos de fórmula 1 são normalmente preparados por desproteção do intermediário acetal ou cetel correspondente. Por exemplo, quando G¹ é -CHO, os compostos de fórmula 1 são tipicamente preparados por desproteção de um intermediário de fórmula 4a:



em que P^{2a} e P^{2b} são selecionados independentemente de alquila C_{1-6} , ou P^{2a} e P^{2b} são unidos para formar alquilenos C_{2-6} , tipicamente alquilenos C_{2-4} .

Da mesma forma, quando G^1 é $-CH_2C(O)R^5$, compostos de fórmula 1 são tipicamente preparados por desproteção de um intermediário de fórmula 4b:

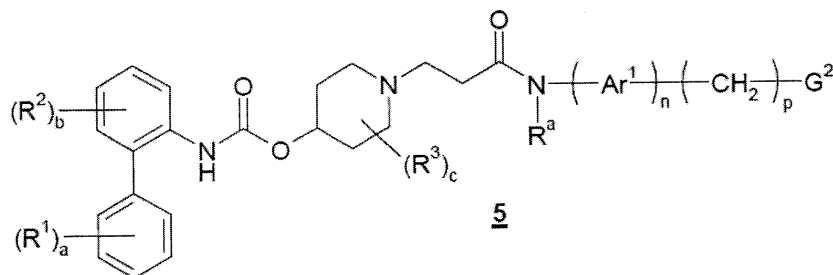


em que P^{3a} e P^{3b} são selecionados independentemente de alquila C_{1-6} , ou P^{3a} e P^{3b} são unidos para formar alquilenos C_{2-6} , tipicamente alquilenos C_{2-4} .

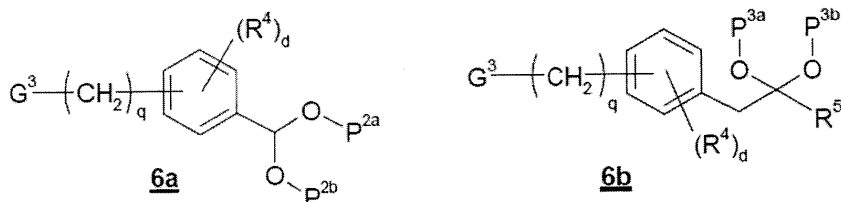
Desproteção do composto 4a ou 4b é geralmente efetuada reagindo 4a ou 4b com ácido aquoso para hidrolisar o grupo acetal ou cetal e fornecer o composto aldeído ou cetona correspondente 1. Qualquer ácido adequado pode ser utilizado nesta reação incluindo, a título de exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares. A reação de hidrólise é geralmente realizada a uma temperatura variando de cerca de 0 °C até cerca de 30 °C (por exemplo, de cerca de 20 °C até cerca de 25 °C) durante cerca de 1 a cerca de 6 horas ou até que a reação seja substancialmente completa. Tipicamente, essa reação é realizada em um diluente, tal como metanol, etanol, isopropanol, diclorometano/etanol, acetonitrila e similares. Após o término da reação, o produto é tipicamente isolado utilizando os procedimentos

convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares. Alternativamente, a mistura reacional contendo o composto 1 pode ser usada diretamente na etapa seguinte da síntese.

- 5 Os compostos de fórmula 4a ou 4b são tipicamente preparados pelo acoplamento de um composto de fórmula 5:



com um composto de fórmula 6a ou 6b:



- 10 em que

G² é -NH₂ e G³ é -COOH; ou G² é -COOH e G³ é -NH₂.

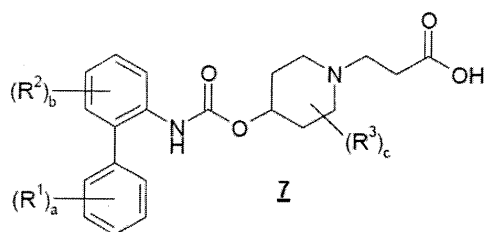
- A reação de acoplamento entre o composto 5 e o composto 6a ou 6b para formar o composto 4a ou 4b é tipicamente realizada usando um ácido carboxílico -
- 15 reagente de acoplamento à amina. Qualquer reagente de acoplamento de ácido carboxílico - amina adequado pode ser usado nesta reação incluindo, a título de ilustração, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-
- (dimetilamino) fosfônio (BOP); N,N'-carbonildiimidazol (CDI);
- 20 dicicloexilcarbodiimida (DCC); 3-(dietoxifosforilóxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT);

cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC HCl); hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HATU); hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HBTU);
 5 hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamínio (HCTU); 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAt); N-hidroxibenzotriazol (HOBt); hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidinofosfônio (PyBOP); hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio
 10 (PyBrOP); tetrafluorborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluorborato (TATU); tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU); tetrafluorborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-diidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)urânio) (TDBTU); tetrafluorborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametilurânio (TSTU); e suas combinações, como EDC e HOBt.

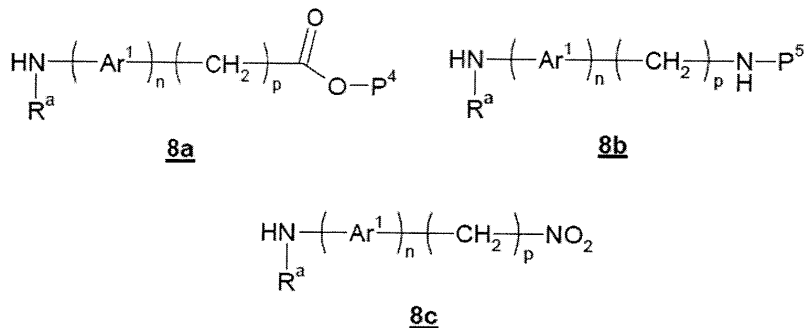
A reação de acoplamento é tipicamente realizada reagindo cerca de 0,95 até cerca de 1,5 equivalentes
 20 molares do composto amina (5, quando G^2 é $-NH_2$; ou 6a ou 6b quando G^3 é $-NH_2$) com o ácido carboxílico (5, quando G^2 é $-COOH$; ou 6a ou 6b quando G^3 é $-COOH$) na presença do reagente de acoplamento. O reagente de acoplamento é tipicamente usado em uma quantidade que varia de cerca de
 25 1,0 até cerca de 1,5 equivalente molar em relação ao ácido carboxílico. Geralmente, essa reação é realizada na presença de uma amina impedida, como diisopropiletilamina (DIEA), N-metilmorfolina (NMM), colidina, 2,3,5,6-tetrametilpiridina (TEMP), 2,6-di-terc-butil-4-
 30 dimetilaminopiridina (DBDMP) e similares, em um diluente,

como diclorometano, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrila, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona ou suas misturas. A reação é tipicamente realizada a uma temperatura variando de cerca de -20 °C até
 5 cerca de 50 °C (por exemplo, de cerca de 20 °C até cerca de 25 °C) por cerca de 1 a cerca de 30 horas ou até que a reação seja substancialmente completa. Após a conclusão da reação, o produto é tipicamente isolado utilizando os procedimentos convencionais, tais como extração,
 10 recristalização, cromatografia e assim por diante.

Compostos de fórmula 5 são tipicamente preparados pelo acoplamento de um composto de fórmula 7:



com um composto de fórmula 8a, 8b ou 8c:



15

em que P⁴ é um grupo carbóxi protetor (como alquila C₁₋₆, incluindo metila, etila, n-propila e similares; ou benzila); e P⁵ é um grupo amino protetor (como BOC, Fmoc, Cbz e similares). Quando um composto de fórmula 8c é usado,

o grupo nitro é subsequentemente reduzido a um grupo amino utilizando reagentes e procedimentos padrões, tais como zinco, estanho ou ferro metálico e ácido (como o ácido acético, ácido clorídrico e similares), ou hidrogenação catalítica. Nesta modalidade, p é tipicamente 0.

Compostos de fórmula 8a, 8b e 8c estão disponíveis comercialmente, conhecidos na técnica ou podem ser preparados usando rotineiras de procedimentos conhecidos na técnica.

Compostos representante de fórmula 8a incluem, a título de exemplo, 4-(metilamino)butirato de metila, 5-(metilamino)pentanoato de metila, 3-(metilamino)benzoato de metila, 4-(metilamino)benzoato de metila, 3-(metilamino)-4-metilbenzoato de metila, [3-(metilamino)fenil]acetato de metila e similares.

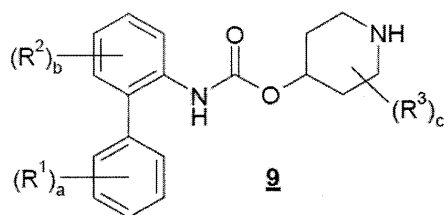
Compostos representativos de fórmula 8b incluem, a título de exemplo, éster terc-butílico do ácido (3-metilaminopropil)carbâmico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (3-metilaminopropil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (4-metilaminobutil)carbâmico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (4-metilaminobutil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (3-metilaminofenil)carbâmico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (3-metilaminofenil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (4-metilaminofenil)carbâmico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (4-metilaminofenil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (3-metilaminobenzil)carbâmico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (3-metilaminobenzil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (4-metilaminobenzil)carbâmico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (4-

metilaminobenzil)carbâmico e similares.

Compostos representativos de fórmula 8c incluem, a título de exemplo, N-metil-3-nitroanilina, N-metil-4-nitroanilina, N-etil-3-nitroanilina, N-etil-4-nitroanilina e similares.

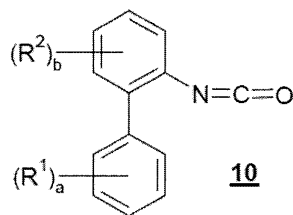
A reação de acoplamento de ácido carboxílico - amina entre o composto 7 e o composto 8a ou 8b para formar o composto 5 é tipicamente conduzida usando os reagentes e condições reacionais aqui descritas para acoplamento de um ácido carboxílico e uma amina (por exemplo, composto 5 e composto 6a ou 6b). Ao terminar a reação, o produto é tipicamente isolado utilizando procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares.

Compostos de fórmula 7 são tipicamente preparados por reação de um composto de fórmula 9:



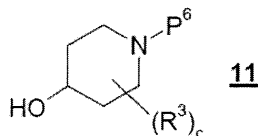
com cerca de 0,95 a cerca de 1,5 equivalente molar de ácido acrílico. Esta reação é tipicamente realizada em um diluente, como diclorometano, a uma temperatura variando de cerca de 20 °C até cerca de 70 °C (por exemplo, cerca de 50 °C) durante cerca de 6 até cerca de 30 horas ou até que a reação seja substancialmente completa. Após a conclusão da reação, o produto é tipicamente isolado utilizando os procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares.

Compostos de fórmula 9 são conhecidos na técnica ou podem ser preparados usando variações rotineiras de procedimentos conhecidos na técnica. Por exemplo, procedimentos para preparar tais compostos são encontrados na Publicação do Pedido de Patente Americana No. US 2004/0167167 A1 e em R. Naito et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**(8) 1286-1294 (1998). A título de ilustração, os compostos de fórmula 9 são tipicamente preparados por reação de um composto de fórmula 10:



10

com um álcool de fórmula 11:



em que P^6 é um grupo amino protetor, como benzila, BOC, Fmoc, Cbz e similares.

Compostos representativos de fórmula 10 incluem, a título de exemplo, isocianato de 2-(fenil)fenila, isocianato de 2-(fenil)-5-metilfenila, isocianato de 2-(3-clorofenil)-4,6-difluorfenila, isocianato de 2-(fenil)-6-fluorofenila, isocianato de 2-(fenil)-5-bromofenila, isocianato de 2-(4-bromofenil)-5-bromofenila, isocianato de 2-(fenil)-4-metoxifenila, isocianato de 2-(4-metoxifenil)fenila, isocianato de 2-(fenil)-5-metoxifenila e similares.

Compostos representativos de fórmula 11 incluem, a

título de exemplo, 4-hidróxi-1-benzilpiperidina, éster terc-butílico do ácido 4-hidroxipiperidino-1-carboxílico, éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido 4-hidroxipiperidino-1-carboxílico, 4-hidróxi-4-metil-1-benzilpiperidina, 2-benzil-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ol, 2-benzil-2-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ol, 8-benzil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol, 3-benzil-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol, 8-benzil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, 3-benzil-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol, 9-benzil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol, 8-benzilnortropina, 8-benzilnorpseudotropina e similares.

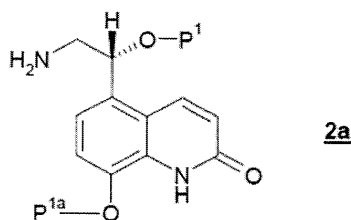
Esta reação é tipicamente efetuada pela reação de 10 com cerca de 0,95 até cerca de 1,2 equivalente molar de 11 a uma temperatura variando de cerca de 20 °C até cerca de 100 °C (por exemplo, de cerca de 60 °C até cerca de 80 °C) durante cerca de 6 a cerca de 24 horas ou até a reação ser substancialmente terminada. Caso desejado, esta reação pode ser efetuada em um diluente, como diclorometano, tolueno e similares. Alternativamente, essa reação pode ser realizada na ausência de um diluente. Após o término da reação, o produto é tipicamente isolado utilizando os procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares. Alternativamente, a mistura reacional é usada diretamente na etapa seguinte da síntese sem o isolamento do produto.

O grupo amino protetor, P⁶, é então removido através dos procedimentos convencionais para produzir o composto 9. Por exemplo, quando P⁶ é um grupo benzila, a reação de desproteção é tipicamente realizada usando hidrogênio ou

formiato de amônio, na presença de um catalisador, como um catalisador de paládio. Catalisadores representativos incluem, a título de ilustração, paládio em carbono, hidróxido de paládio em carbono e similares. Esta reação é tipicamente realizada a uma temperatura variando de cerca de 20 °C até cerca de 50 °C (por exemplo, de cerca de 40 °C) por cerca de 6 a cerca de 24 horas ou até que a reação fosse substancialmente terminada. Tipicamente, essa reação é realizada em um diluente, como metanol, etanol, isopropanol e similares. Após o término da reação, o composto 9 é tipicamente isolado utilizando os procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares.

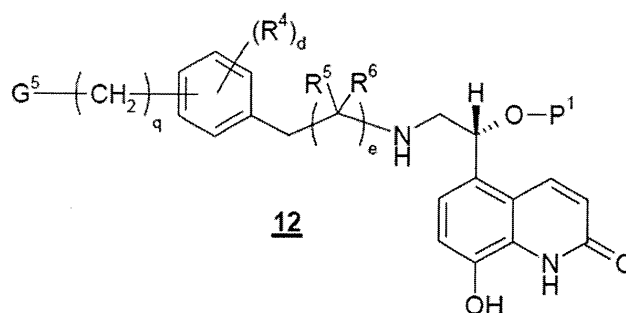
Compostos da fórmula 2 são conhecidos na técnica ou podem ser preparados a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente e reagentes utilizando procedimentos conhecidos. Por exemplo, a preparação de um composto de fórmula 2, onde P¹ é terc-butildimetilsilila, é descrito na Publicação do Pedido de Patente Americana No. 2006/0035931, publicado em 16 de fevereiro de 2006. Outros grupos protetores que podem ser empregados para P¹ incluem, por exemplo, dimetilisopropilsilila, dietilisopropilsilila, dimetilexilsilila, terc-butildifenilsilila, difenilmetilsilila e similares.

Além disso, se desejado, o grupo hidroxila de 2 também pode ser protegido, isto é, um composto de fórmula 2a pode ser utilizado:



onde P^{1a} é um grupo protetor hidroxila, como o grupo benzila ou 4-metoxibenzila. Por exemplo, a preparação de um composto de fórmula 2a, onde P¹ é terc-butildimetilsilila e o grupo hidroxila é protegido como um grupo 4-metoxibenzila é descrito em WO 2008/096129. Quando 2a é usado, intermediários como 3, 12 e similares, tipicamente conterão o grupo P^{1a}. O P^{1a} é subsequentemente removido usando procedimentos e reagentes convencionais. Por exemplo, quando P^{1a} é um grupo benzila, a reação de desproteção é tipicamente realizada usando hidrogênio ou formiato de amônio, na presença de um catalisador, como um catalisador de paládio. Quando P^{1a} é 4-metoxibenzila, este grupo pode ser removido sob condições de hidrólise ácida, como TFA 30% em DCM.

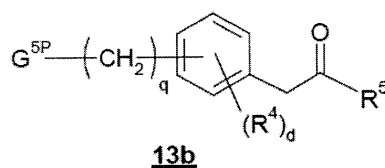
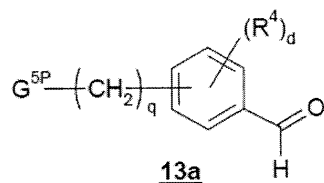
Alternativamente, os compostos de fórmula I são preparados por acoplamento de um composto de fórmula 5 com um composto de fórmula 12:



em que G^5 é $-\text{COOH}$ (quando G^2 é $-\text{NH}_2$); ou G^5 é $-\text{NH}_2$ (quando G^2 é $-\text{COOH}$).

A reação de acoplamento de ácido carboxílico - amina entre o composto 5 e o composto 12 é tipicamente realizada utilizando os reagentes e condições de reação descritos aqui para o acoplamento de um ácido carboxílico e uma amina (por exemplo, composto 5 e composto 6a ou 6b). Após o término da reação, o produto é tipicamente isolado utilizando procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares. A desproteção do produto resultante (por exemplo, remoção de P^1) utilizando reagentes e condições padrão, então, fornece um composto de fórmula I.

Compostos da fórmula 12 são preparados pela reação de um composto de fórmula 2, com um composto de fórmula 13a ou 13b:



na presença de um agente redutor; em que G^{5P} é selecionado dentre:

$-\text{COOP}^7$, onde P^7 é um grupo carbóxi protetor (como alquila C_{1-6} , incluindo metila, etila, n-propila e similares; ou benzila); e

$-\text{NHP}^8$, onde P^8 é um grupo amino protetor (como BOC, Fmoc, CBZ e similares). Alternativamente, G^{5P} é um grupo nitro, ou $G^{5P}-(\text{CH}_2)_q-$ é $\text{NC}-(\text{CH}_2)_{q-1}-$, em que o grupo nitro ou o grupo ciano é subsequentemente reduzido até um grupo

amino utilizando reagentes e procedimentos padrão.

A reação do composto 2 com o composto 13a ou 13b é tipicamente realizada usando os reagentes e as condições reacionais descritas neste documento para a alquilação redutiva de uma amina com um aldeído ou cetona (por exemplo, o composto 1 e o composto 2). Ao terminar a reação, o produto é tipicamente isolado utilizando os procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares.

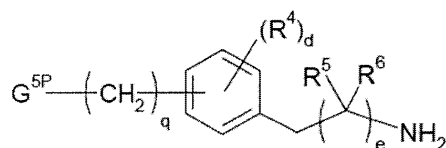
10 Compostos de fórmula 13a e 13b são disponíveis comercialmente, conhecidos na técnica ou podem ser preparados usando variações rotineiras de procedimentos conhecidos na técnica.

Compostos representativos de fórmula 13a incluem, a título de exemplo, 3-formilbenzoato de metila, 4-formilbenzoato de metila, (3-formilfenil)acetato de metila, (4-formilfenil)acetato de metila, 3-(3-formilfenil)propionato de metila, 3-(4-formilfenil)propionato de metila, éster terc-butílico do ácido (3-formilfenil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (4-formilfenil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (3-formilbenzil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido (4-formilbenzil)carbâmico, éster terc-butílico do ácido [2-(3-formilfenil)etil]carbâmico, éster terc-butílico do ácido [2-(4-formilfenil)etil]carbâmico, e similares.

Compostos representativos de fórmula 13b incluem, a título de exemplo, 3-(2-oxoetil)benzoato de metila, 4-(2-oxoetil)benzoato de metila, [3-(2-oxoetil)fenil]acetato de metila, [4-(2-oxoetil)fenil]acetato de metila, 3-[3-(2-oxoetil)fenil]propionato de metila, 3-[4-(2-

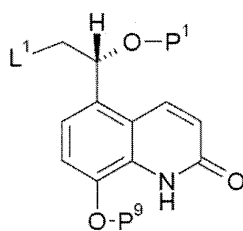
oxoetil)fenil]propionato de metila, 2-(3-terc-butoxicarbonilaminofenil)acetaldeído, 2-(4-terc-butoxicarbonilaminofenil)-acetaldeído, 2-[3-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]acetaldeído, 2-[4-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]acetaldeído, 2-{3-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]fenil}acetaldeído, 2-{4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etil]fenil}acetaldeído, e similares.

Compostos intermediários de fórmula 12 também podem ser preparados pela reação de um composto de fórmula 14:

14

10

com um composto de fórmula 15:

15

em que L¹ é um grupo de saída, tal como cloro, bromo, iodo, toсила, nosila e similares; e P⁹ é um grupo hidróxi protetor, como benzila e similares. O produto resultante é, a seguir, parcialmente desprotegido (por remoção de P⁷ ou P⁸, e P⁹) para fornecer um composto de fórmula 12.

A reação do composto 14 com o composto 15 é tipicamente realizada pela reação do composto 14 com cerca de 0,95 a cerca de 1,1 equivalente molar do composto 15 na presença de uma quantidade em excesso de uma base. Bases representativas incluem, por exemplo, bicarbonato de sódio,

20

carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, carbonato de potássio, trialquilaminas (trietilamina, diisopropiletilamina, etc.) e similares. Esta reação é tipicamente realizada a uma temperatura variando de cerca de 20 °C até cerca de 120 °C (por exemplo, cerca de 100 °C) durante cerca de 2 a cerca de 24 horas ou até que a reação seja substancialmente finalizada. Tipicamente, essa reação é realizada em um diluente, tais como N-metil-pirrolidinona, acetonitrila e similares. Se desejado, esta reação pode ser facilitada submetendo a mistura reacional à radiação de microondas (por exemplo, 300 watts). A reação também pode ser conduzida não diluída, ou seja, pura, na ausência de um diluente. Além disso, se desejado, um excesso de amina 14 pode ser usado em vez de outra base. Ao terminar a reação, o produto é tipicamente isolado utilizando os procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares.

O produto resultante é então parcialmente desprotegido (isto é, P⁷ ou P⁸ é removido; e P⁹ é removido, caso desejado) para fornecer um composto de fórmula 12. As condições particulares utilizadas para remover os grupos de proteção dependerão dos grupos particulares empregados. Por exemplo, quando P⁷ é alquila C₁₋₆, tais grupos são tipicamente removidos por hidrólise da porção éster com uma base, tal como hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e similares, em um diluente, como uma mistura de metanol e água e similares. Esta reação é tipicamente realizada em temperatura ambiente durante cerca de 30 minutos até cerca de 24 horas ou até que a reação seja substancialmente completa. Quando P⁸ é um grupo terc-

butoxicarbonil, esse grupo é tipicamente removido sob condições de hidrólise ácida, como ácido trifluoracético 20% em DCM em temperatura ambiente. Quando P⁹ é um grupo benzila, este grupo é prontamente removido por 5 hidrogenólise. Tipicamente, essa reação é realizada pelo contato com o composto com hidrogênio na presença de um catalisador, como um catalisador de paládio. Catalisadores representativos incluem hidróxido de paládio em carbono, paládio em carbono e similares. Geralmente, essa reação de 10 desbenzilação é feita na presença de um ácido, como ácido acético, ácido fórmico e similares. Esta reação é tipicamente realizada a uma temperatura variando de cerca de 10 °C até cerca de 50 °C (por exemplo, cerca de 25 °C) durante cerca de 6 a cerca de 24 horas ou até que a reação 15 seja substancialmente terminada. Tipicamente, essa reação é realizada em um diluente, tal como metanol, etanol e similares. Após o término da reação, o produto pode ser isolado através de procedimentos convencionais, tais como extração, recristalização, cromatografia e similares, ou 20 usado diretamente na reação seguinte.

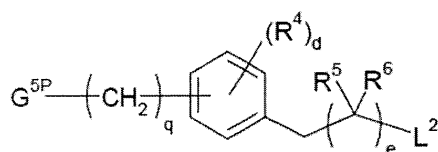
Compostos de fórmula 14 são conhecidos na técnica ou podem ser preparados a partir de materiais de partida e reagentes comercialmente disponíveis utilizando procedimentos conhecidos. Por exemplo, os compostos de 25 fórmula 14 podem ser preparados pela reação de 13a ou 13b com uma benzilamina sob condições de alquilação redutivas e, depois, pela remoção do grupo benzila por hidrogenólise para produzir o composto de fórmula 14. Benzilaminas representativas que podem ser usadas incluem benzilamina, 30 (S)-1-feniletilamina, (R)-1-feniletilamina e similares. Em

particular, benzilaminas quirais são úteis para preparar intermediários de fórmula 14, onde R^5 está presente (isto é, $e = 1$) e o átomo de carbono ao qual R^5 está ligado tem uma estereoquímica particular (isto é, R ou S).

5 Além disso, os compostos da fórmula 14 em que R^5 e R^6 são independentemente metila ou etila (isto é, não são hidrogênio) são conhecidos na técnica ou podem ser preparados usando procedimentos de rotina, como exemplificado pelos ensinamentos da Publicação do Pedido de
10 Patente Americana 2005/0171147 A1, publicado em 4 de agosto de 2005; Publicação do Pedido de Patente Americana 2005/0277632 A1, publicado em 15 de dezembro de 2005; WO 2005/092861 A1, publicado em 6 de outubro de 2005; e similares.

15 Compostos de fórmula 15 também são conhecidos na técnica ou podem ser preparados a partir de materiais de partida e reagentes comercialmente disponíveis utilizando procedimentos conhecidos. Por exemplo, a preparação de um composto de fórmula 15, onde L^1 é bromo; P^1 é terc-
20 butildimetilsilila e P^9 é benzila é descrita na Publicação do Pedido de Patente Americana No. 2006/0035931, publicado 16 de fevereiro de 2006.

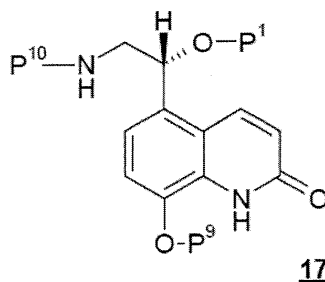
Alternativamente, os compostos de fórmula 12 são preparados pela reação de um composto de fórmula 16:



16

25

com um composto de fórmula 17:



em que L^2 é um grupo de saída, como cloro, bromo, iodo, toсила, nosila e similares; e P^{10} é um grupo amino protetor, como benzila e similares. Nesta modalidade, R^5 e R^6 , quando presentes, são tipicamente hidrogênio. Esta reação é realizada sob condições semelhantes às descritas para a reação de 14 e 15. Compostos de fórmula 16 e 17 são conhecidos na técnica ou podem ser preparados a partir de materiais de partida e reagentes comercialmente disponíveis usando procedimentos conhecidos. Por exemplo, a preparação de um composto de fórmula 17, onde P^1 é terc-butildimetilsilila, P^9 é benzila e P^{10} é benzila é descrita na Publicação do Pedido de Patente Americana No. 2006/0035931, publicado em 16 de fevereiro de 2006.

Se desejado, um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I é preparado por contato da forma de base livre do composto de fórmula I com um ácido farmaceuticamente aceitável.

Mais detalhes sobre as condições reacionais específicas e outros procedimentos para preparação de compostos representativos desta invenção ou intermediários da mesma são descritos no Exemplos aqui estabelecidos.

Composições farmacêuticas, Combinações e Formulações

Compostos de fórmula I podem ser formulados com um

veículo ou excipiente para formar uma composição ou
formulação farmacêutica. Tais composições farmacêuticas
tipicamente conterão uma quantidade terapeuticamente eficaz
de um composto de fórmula I. Em alguns casos, no entanto, a
5 composição farmacêutica pode conter mais de uma quantidade
terapeuticamente eficaz, por exemplo, uma composição a
granel concentrada; ou menos do que uma quantidade
terapeuticamente eficaz, por exemplo, doses unitárias
individuais projetadas para administrações múltiplas para
10 atingir uma quantidade terapeuticamente eficaz.

A composição farmacêutica conterá tipicamente de cerca
de 0,01 até cerca de 95 por cento em peso de um composto de
fórmula I incluindo, por exemplo, de cerca de 0,01 até
cerca de 30 por cento em peso; ou de cerca de 0,01 até
15 cerca de 10 por cento em peso; ou de cerca de 0,01 até
cerca de 1 por cento em peso.

Tais composições farmacêuticas são tipicamente
preparadas usando veículos ou excipientes convencionais. A
escolha de um veículo ou excipiente particular, ou
20 combinações de veículos ou excipientes, vai depender de
vários fatores, tais como do modo de administração para a
composição ou a condição médica ou estado da doença a ser
tratado. Muitos veículo e excipientes adequados para
preparar composições farmacêuticas estão disponíveis
25 comercialmente. Por exemplo, tais materiais podem ser
comprados de Sigma (St. Louis, MO). Procedimentos e
materiais para a preparação de composições farmacêuticas
adequadas para um modo particular de administração são
descritas nas técnicas farmacêuticas incluindo, por
30 exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,

20ª Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); e H.C. Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª Edição, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

5 Exemplos representativos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados, aos seguintes: (1) açúcares, como lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, como amido de milho e amido de batata; (3) celulose e seus derivados, como
10 carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; (9) óleos, como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de
15 oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, como propilenoglicol; (11) polióis, como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar; (14) agentes tamponantes, como hidróxido de magnésio e hidróxido de
20 alumínio; (15) ácido algínico; (16) água isenta de pirogênio; (17) salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções tampão de fosfato; (21) gases propelentes comprimidos, como os clorofluorcarbonos e os hidrofluorcarbonos; e (22) outras substâncias
25 compatíveis não-tóxicas empregadas em composições farmacêuticas.

A composição farmacêutica é tipicamente preparada através de uma profunda e completa mistura ou combinação de um composto de fórmula I com um veículo farmacêuticamente
30 aceitável e ingredientes opcionais. Se necessário ou

desejado, a mistura resultante uniformemente combinada pode ser, então, moldada ou carregada em comprimidos, cápsulas, pílulas, vasilhas, cartuchos, dispensadores e similares utilizando os procedimentos e equipamentos convencionais.

5 Em uma modalidade, a composição farmacêutica é adequada para a administração por inalação. Composições farmacêuticas para administração por inalação estarão tipicamente na forma de um aerossol ou um pó. Tais composições são geralmente administradas usando
10 dispositivos de administração conhecidos na técnica, como um inalador nebulizador, um inalador de dose medida (MDI), um inalador de pó seco (DPI) ou um dispositivo de administração similar.

 Em uma modalidade particular, a composição
15 farmacêutica compreendendo o agente terapêutico é administrada por inalação usando um inalador nebulizador. Tais dispositivos nebulizadores produzem uma corrente de ar de alta velocidade que faz com que a composição farmacêutica compreendendo o agente terapêutico pulverize
20 como uma névoa que é carregada para dentro do trato respiratório do paciente. Assim, quando formulado para uso em um inalador nebulizador, o agente terapêutico é tipicamente dissolvido em um veículo adequado para formar uma solução. Alternativamente, o agente terapêutico pode
25 ser micronizado e combinado com um veículo adequado para formar uma suspensão de partículas micronizadas. Dispositivos nebulizadores adequados para administração de agentes terapêuticos por inalação são descritos na técnica, ou tais dispositivos são disponíveis comercialmente. Por
30 exemplo, dispositivos nebulizadores ou produtos

representativos incluem o inalador Respimat Softmist (Boehringer Ingelheim), o sistema de administração pulmonar AERx (Aradigm Corp.); o nebulizador reutilizável PARI LC Plus (Pari GmbH), e similares.

5 Uma composição farmacêutica representativa para uso em um inalador nebulizador compreende uma solução aquosa isotônica compreendendo de cerca de 0,05 g/mL até cerca de 10 mg/mL de um composto de fórmula I. Em uma modalidade, a solução tem um pH de cerca de 4 até cerca de 6.

10 Em outra modalidade particular, a composição farmacêutica compreendendo o agente terapêutico é administrada por inalação usando um inalador de pó seco. Tais inaladores de pó seco normalmente administram o agente terapêutico como um pó de fluxo livre que é disperso em um
15 fluxo de ar do paciente durante a inspiração. A fim de obter um pó de fluxo livre, o agente terapêutico é tipicamente formulado com um excipiente adequado, como lactose, amido, manitol, dextrose, ácido polilático (PLA), ácido poliláctico-co-glicolídeo (PLGA) ou combinações dos
20 mesmos. Tipicamente, o agente terapêutico é micronizado e combinado com um veículo adequado para formar uma mistura adequada para inalação. Assim, em uma modalidade, o composto de fórmula I está na forma micronizada.

 Uma composição farmacêutica representativa para uso em
25 um inalador de pó seco compreende lactose moída seca e partículas micronizadas de um composto de fórmula I.

 Tal formulação em pó seco pode ser feita, por exemplo, através da combinação da lactose com o agente terapêutico e, a seguir, a mistura seca dos componentes.
30 Alternativamente, se desejado, o agente terapêutico pode

ser formulado sem um excipiente. A composição farmacêutica é, então, geralmente carregada em um dispensador de pó seco, ou em cartuchos de inalação ou cápsulas para uso com um dispositivo de distribuição de pó seco.

5 Dispositivos de distribuição inaladores de pó seco adequados para administração de agentes terapêuticos por inalação são descritos na técnica ou tais dispositivos são comercialmente disponíveis. Por exemplo, dispositivos de distribuição inaladores de pó seco ou produtos
10 representativos incluem Aeolizer (Novartis); Airmax (IVAX); ClickHaler (Innovata Biomed); Diskhaler (GlaxoSmithKline); Diskus/Accuhaler (GlaxoSmithKline); Easyhaler (Orion Pharma); Eclipse (Aventis) ; FlowCaps (Hovione); HandiHaler (Boehringer Ingelheim); Pulvinal (Chiesi); Rotahaler
15 (GlaxoSmithKline); SkyeHaler/Certihaler (SkyePharma); Twisthaler (Schering-Plough); Turbuhaler (AstraZeneca); Ultrahaler (Aventis), e similares.

Em ainda outra modalidade particular, a composição farmacêutica compreendendo o agente terapêutico é
20 administrada por inalação através de um inalador de dose medida. Tais inaladores de dose medida tipicamente descarregam uma quantidade medida do agente terapêutico usando um gás propelente comprimido. Deste modo, composições farmacêuticas administradas usando um inalador
25 de dose medida tipicamente compreendem uma solução ou suspensão do agente terapêutico em um propelente liquefeito. Qualquer propulsor liquefeito adequado pode ser utilizado, incluindo hidrofluoralcenos (HFAs), como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) e 1,1,1,2,3,3,3-
30 heptaflúor-n-propano, (HFA 227) e os clorofluorcarbonos,

como CCl₃F. Em uma modalidade particular, o propelente é hidrofluoralcenos. Em algumas modalidades, a formulação de hidrofluoralceno contém um cossolvente, como o etanol ou pentano e/ou um tensoativo, como trioleato de sorbitano, 5 ácido oleico, lecitina e glicerina.

Uma composição farmacêutica representativa para uso em um inalador de dose medida compreende de cerca de 0,01% até cerca de 5% em peso de um composto de fórmula I; de cerca de 0% até cerca de 20% em peso de etanol; e de cerca de 0% 10 até cerca de 5% em peso de tensoativo; com o restante sendo um propelente HFA.

Tais composições são tipicamente preparadas pela adição de hidrofluoralceno refrigerado ou pressurizado para um recipiente adequado contendo o agente terapêutico, 15 etanol (se houver) e o tensoativo (se houver). Para preparar uma suspensão, o agente terapêutico é micronizado e, então, combinado com o propelente. A formulação é, a seguir, carregada em um recipiente de aerossol, que tipicamente forma uma parte de um dispositivo inalador de 20 dose medida.

Dispositivos inaladores de dose medida adequados para a administração de agentes terapêuticos por inalação são descritos na técnica ou tais dispositivos são comercialmente disponíveis. Por exemplo, dispositivos 25 inaladores de dose medida ou produtos representativos incluem AeroBid Inhaler System (Forest Pharmaceuticals); Atrovent Inhalation Aerosol (Boehringer Ingelheim); Flovent (GlaxoSmithKline); Maxair Inhaler (3M); Proventil Inhaler (Schering); Serevent Inhalation Aerosol (GlaxoSmithKline); 30 e similares.

Em outra modalidade, a composição farmacêutica é adequada para administração oral. Composições farmacêuticas para administração oral podem estar na forma de cápsulas (**capsules**), comprimidos, pílulas, pastilhas, cápsulas (**cachets**), drágeas, pós, grânulos; ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão de líquido óleo-em-água ou água-em-óleo; ou como um elixir ou xarope; e similares, cada um contendo uma quantidade predeterminada de um composto das modalidades como um ingrediente ativo.

Quando tencionado para administração oral em uma forma de dosagem sólida (isto é, como cápsulas, comprimidos, pílulas e similares), a composição farmacêutica tipicamente compreenderá um composto de fórmula I e um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, como citrato de sódio ou fosfato bicálcico. Opcionalmente ou alternativamente, tais formas de dosagem sólidas também podem compreender: (1) enchimentos ou expansores, como amido, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico; (2) aglutinantes, tais como carboximetilcelulose, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, como glicerol; (4) agentes desintegrantes, como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e/ou carbonato de sódio; (5) agentes de retardo de solução, como parafina; (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes de umidificação, como álcool cetílico e/ou monoestearato de glicerol; (8) absorventes, como caulim e/ou argila bentonita; (9) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio,

polietilenoglicóis sólidos, laurilsulfato de sódio e/ou suas misturas; (10) agentes corantes; e (11) agentes tamponantes.

Agentes de liberação, agentes umectantes, agentes de
5 revestimento, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes, conservantes e antioxidantes também podem estar presentes na composição farmacêutica. Exemplos de antioxidantes farmacêuticamente aceitáveis incluem: (1) antioxidantes solúveis em água, como ácido ascórbico,
10 cloridrato de cisteína, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, sulfito de sódio e similares; (2) antioxidantes lipossolúveis, como palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propila, alfa-tocoferol e similares; e (3)
15 agentes quelantes de metal, como ácido cítrico, ácido etilenediaminotetracético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico e similares. Agentes de revestimento para comprimidos, cápsulas, pílulas e similares, incluem aqueles usados para revestimentos
20 entéricos, como acetato ftalato de celulose (CAP), acetato ftalato de polivinila (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, copolímeros de ácido metacrílico-éster do ácido metacrílico, acetato trimeliltato de celulose (CAT), carboximetiletilcelulose
25 (CMEC), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), e similares.

Se desejado, a composição farmacêutica também pode ser formulada proporcionar uma liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo utilizado, a título de exemplo,
30 hidroxipropilmetilcelulose em várias proporções; ou outras

matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas.

Além disso, a composição farmacêutica pode opcionalmente conter um agente opacificante e pode ser formulada de modo que o ingrediente ativo seja liberado primariamente em uma certa porção do trato gastrintestinal ou de forma retardada. Exemplos de composições de fixação que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. O ingrediente ativo ou uma composição farmacêutica contendo os ingredientes ativos também podem estar na forma microencapsulada.

Formas de dosagem líquidas adequadas para administração oral incluem, a título de ilustração, emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Tais formas de dosagem líquidas tipicamente compreendem o ingrediente ativo e um diluente inerte como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes, como o álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, óleos (esp., óleos de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, castóreo e sésamo), glicerol, álcool tetraidrofurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano e suas misturas. Suspensões, além do ingrediente ativo, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois isoestearílicos etoxilados, polioxietilenossorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto, e suas misturas.

Quando destinados para administração oral, a

composição farmacêutica pode ser embalada em uma forma de dosagem unitária. O termo "forma de dosagem unitária" significa uma unidade física discreta para dosagem a um paciente, isto é, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de agente ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, seja sozinho ou em combinação com uma ou mais unidades adicionais. Por exemplo, tal forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, pílula e similares.

Os compostos de fórmula I também podem ser administrados por via transdérmica usando os sistemas e excipientes de distribuição transdérmica conhecidos. Por exemplo, um composto das modalidades pode ser misturado com intensificadores de permeação, tais como propilenoglicol, monolaurato de polietilenoglicol, azacicloalcan-2-onas e similares, e incorporado em um emplastro ou sistema de administração similar. Excipientes adicionais, incluindo agentes gelificantes, emulsificantes e tampões, podem ser usados em tais composições transdérmicas, caso seja desejado.

Além disso, um composto de fórmula I pode ser administrado por via parenteral, isto é, por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular. Para administração parenteral, um composto de fórmula I é tipicamente dissolvido em um veículo aceitável para administração parenteral, tal como água estéril, salina, óleo vegetal e similares. A título de ilustração, uma composição intravenosa tipicamente compreende uma solução aquosa estéril de um composto de fórmula I, em que a solução tem um pH na faixa de cerca de 4 até cerca de 7.

Se desejado, um composto de fórmula I pode ser administrado em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos. Neste aspecto da invenção, um composto de fórmula I é fisicamente misturado com o outro agente terapêutico para formar uma composição que contém ambos os agentes, ou cada agente está presente em composições separadas e distintas que são administradas ao paciente de forma simultânea ou sequencialmente.

Por exemplo, um composto de fórmula I podem ser combinado com um segundo agente terapêutico usando os procedimentos e equipamentos convencionais para formar uma composição que compreende um composto de fórmula I e um segundo agente terapêutico. Além disso, os agentes terapêuticos podem ser combinados com um veículo farmacêuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I, um segundo agente terapêutico e um veículo farmacêuticamente aceitável. Nesta modalidade, os componentes da composição são tipicamente misturados ou combinados para criar uma mistura física. A mistura física é, a seguir, administrada em uma quantidade terapeuticamente eficaz utilizando qualquer uma das vias descritas neste documento.

Alternativamente, os agentes terapêuticos podem permanecer separados e distintos antes da administração ao paciente. Nesta modalidade, os agentes terapêuticos não são fisicamente misturados antes da administração, mas são administrados simultaneamente ou sequencialmente como composições separadas. Por exemplo, um composto de fórmula I pode ser administrado por inalação simultaneamente ou sequencialmente com um outro agente terapêutico usando um

dispositivo de administração por inalação que utiliza compartimentos separados (por exemplo, embalagens de vesícula) para cada agente terapêutico. Alternativamente, a combinação pode ser administrada usando dispositivos de
5 distribuição separados, isto é, um dispositivo de distribuição para cada agente terapêutico. Adicionalmente, os agentes terapêuticos podem ser distribuídos por diferentes vias de administração, isto é, uma por inalação e outra por administração oral.

10 Qualquer agente terapêutico compatível com os compostos de fórmula I pode ser utilizado em combinação com tais compostos. Em uma modalidade particular, o segundo agente terapêutico é aquele que é efetivamente administrado por inalação. A título de ilustração, tipos representativos
15 de agentes terapêuticos que podem ser usados com os compostos das modalidades incluem, mas não estão limitados, aos agentes antiinflamatórios, tais como agentes antiinflamatórios esteroidais (incluindo corticosteroides e glicocorticoides), agentes antiinflamatórios não
20 esteroidais (AINEs) e inibidores da PDE₄; broncodilatadores, tal como inibidores da PDE₃, moduladores da adenosina 2b e agonistas do receptor β_2 adrenérgico; agentes antiinfeciosos, como antibióticos Gram-positivos, antibióticos Gram-negativos e agentes antivirais;
25 antiistamínicos; inibidores da protease; bloqueadores aferentes, tais como agonistas D₂ e moduladores da neuroquinina; e antagonistas dos receptores muscarínicos (agentes anticolinérgicos). Vários exemplos de tais agentes terapêuticos são bem conhecidos na técnica. Doses adequadas
30 para os outros agentes terapêuticos administradas em

combinação com um composto das modalidades estão tipicamente na faixa de cerca de 0,05 mg/dia até cerca de 500 mg/dia.

Em uma modalidade particular, um composto de fórmula I é administrado em combinação com um agente antiinflamatório não esteroideal. Exemplos representativos de agentes antiinflamatórios esteroidais que podem ser usados em combinação com os compostos das modalidades incluem, mas não estão limitados, ao dipropionato de beclometasona; budesonida; propionato de butixocort; 20R-16 α ,17 α -[butilenobis(óxi)]-6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-17 β -(metiltio)androsta-4-em-3-ona (RPR-106541); ciclesonida; dexametasona; éster S-fluormetílico do ácido 6 α ,9 α -difluór-17 α -[(2-furanilcarbonil)óxi]-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; éster S-fluormetílico do ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; éster (S)-(2-oxotetraidrofurano-3S-ílico) do ácido 6 α ,9 α -difluór-11 β -hidróxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioiloxiandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico; flunisolida; furoato de fluticasona; propionato de fluticasona; metilprednisolona; furoato de mometasona; prednisolona; prednisona; rofleponide; ST-126; triancinolona acetonide; e similares, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos dos mesmos. Tais agentes antiinflamatórios esteroidais são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados usando procedimentos e reagentes convencionais. Por exemplo, a preparação e uso de agentes antiinflamatórios esteroidais é descrita na Patente Americana No. 6.537.983, emitida em 25 de março de 2003; Patente Americana No. 6.750.210 B2,

emitida em 15 de junho de 2004; Patente Americana No. 6.759.398 B2, emitida em 6 de julho de 2004; Patente Americana No. 6.858.596 B2, emitida em 22 de fevereiro de 2005; US 7.101.866 B2, emitida em 5 de setembro de 2006; e
5 as referências ali citadas.

Quando empregado, o agente anti-inflamatório esteroidal é tipicamente administrado em uma quantidade que produz um efeito terapeuticamente benéfico quando coadministrado com um composto das modalidades.
10 Tipicamente, o agente antiinflamatório esteroidal será administrado em uma quantidade suficiente para fornecer de cerca de 0,05 μ g até cerca de 500 μ g por dose.

Os exemplos a seguir ilustram composições farmacêuticas representativas:

15 A. Composição em Pó Seco

Um composto micronizado de fórmula I (100 mg) é misturado com lactose moída (25 g) (por exemplo, lactose em que não mais do que 85% das partículas têm um MMD de cerca de 60 μ m até cerca de 90 μ m e não menos de 15% das
20 partículas têm um MMD de menos de 15 μ m). Esta mistura combinada é então carregada em vesículas individuais de uma embalagem de blister descolável em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 10 μ g até cerca de 500 μ g do composto de fórmula I por dose. Os conteúdos das
25 vesículas são administrados através de um inalador de pó seco.

B. Composição de Pó Seco

Um composto micronizado de fórmula I (1 g) é misturado com lactose moída (200 g) para formar uma composição a
30 granel tendo uma razão em peso do composto para lactose

moída de 1:200. A composição misturada é embalada em um dispositivo de inalação de pó seco capaz de distribuir entre cerca de 10 µg até cerca de 500 µg do composto de fórmula I por dose.

5 C. Composição de Pó Seco

Um composto micronizado de fórmula I (100 mg) e um agente antiinflamatório esteroideal micronizado (500 mg) são misturados com lactose moída (30 g). Esta mistura é a seguir carregada em vesículas individuais de uma embalagem de vesícula descamável em uma quantidade suficiente para 10 fornecer cerca de 10 µg até cerca de 500 µg do composto de fórmula I por dose. Os conteúdos das vesículas são administrados usando um inalador de pó seco.

D. Composição Inaladora de Dose Medida

15 Um composto micronizado de fórmula I (10 g) é disperso em uma solução preparada pela dissolução de lecitina (0,2 g) em água desmineralizada (200 mL). A suspensão resultante é atomizada e, em seguida, micronizada para formar uma composição micronizada que compreende partículas 20 micronizadas com um diâmetro médio menor do que cerca de 1,5 µm. A composição micronizada é, então, carregada em cartuchos de inalação de dose medida contendo 1,1,1,2-tetrafluoroetano pressurizado em uma quantidade suficiente para fornecer cerca de 10 µg até cerca de 500 µg do 25 composto de fórmula I por dose quando administrado pelo inalador de dose medida.

E. Composição do Nebulizador

Um composto de fórmula I (25 mg) é dissolvido em solução salina isotônica tamponada com citrato (pH 5) (125 30 mL). A mistura é agitada e submetida ao ultrassom até que o

composto seja dissolvido. O pH da solução é verificado e ajustado, se necessário, até pH 5 pela lenta adição de hidróxido de sódio 1 N aquoso. A solução é administrada usando um dispositivo de nebulização que fornece cerca de 5 10 µg até cerca de 500 µg do composto de fórmula I por dose.

F. Cápsulas de gelatina dura

Um composto de fórmula I (50 g), lactose atomizada (440 g) e estearato de magnésio (10 g) são completamente 10 misturados. A composição resultante é carregada em uma cápsula de gelatina dura (500 mg de composição por cápsula) que é administrada por via oral.

G. Composição Injetável

Um composto de fórmula I (0,2 g) é misturado com 0,4 M 15 de solução tampão de acetato de sódio (2,0 mL). O pH da solução resultante é ajustado até pH 4 usando ácido clorídrico aquoso 0,5 N ou hidróxido de sódio aquoso 0,5 N, conforme necessário, e depois água suficiente para injeção é adicionada para perfazer um volume total de 20 mL. A 20 mistura é a seguir filtrada através de um filtro estéril (0,22 microns) para fornecer uma solução estéril adequada para administração por injeção.

Utilidade

Os compostos de fórmula I possuem tanto atividade 25 antagonista do receptor muscarínico quanto atividade agonista do receptor β_2 adrenérgico e, portanto, espera-se que tais compostos sejam úteis como agentes terapêuticos para o tratamento de condições médicas mediadas por receptores muscarínicos e/ou receptores β_2 adrenérgicos, 30 isto é, condições médicas que são melhoradas ou moderadas

pelo tratamento com um antagonista do receptor muscarínico ou um agonista do receptor β_2 adrenérgico. Tais condições médicas são bem conhecidas pelas pessoas versadas na técnica, conforme é exemplificado pelos ensinamentos de

5 Eglen et al., *Muscarinic Receptor Subtypes: Pharmacology and Therapeutic Potential*, *DN&P* 10(8), 462-469 (1997); Emilien et al., *Current Therapeutic Uses and Potential of beta-Adrenoceptor Agonists and Antagonists*, *European J. Clinical Pharm.*, 53(6), 389-404 (1998); e as referências

10 ali citadas. Tais condições médicas incluem, a título de exemplo, distúrbios pulmonares ou doenças associadas com obstrução reversível das vias aéreas, tal como doença pulmonar obstrutiva crônica (por exemplo, bronquite crônica e otegante e enfisema), asma, fibrose pulmonar, síndrome do

15 estresse adulto/respiratório agudo (ARDS), obstrução respiratória crônica, hiperatividade brônquica, rinite alérgica, pneumoconiose (como aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose), e outros distúrbios pulmonares de origem

20 desconhecida que se beneficiam da broncodilatação induzida por agente terapêutico. Além disso, outras condições conhecidas por serem tratáveis, pelo menos em parte, com um antagonista do receptor muscarínico ou um agonista do receptor β_2 adrenérgico incluem trabalho de parto

25 prematuro, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças de pele (por exemplo, doenças de pele inflamatórias, alérgicas, psoriáticas e proliferativas), condições em que a redução da atividade péptica é desejável (por exemplo, ulceração péptica e gástrica) e doença de

30 perda de enfraquecimento muscular.

Assim, uma modalidade desta invenção refere-se a um método para o tratamento de uma doença pulmonar, o método compreendendo administrar a um paciente com necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I. Quando usado para tratar um distúrbio pulmonar, os compostos de fórmula I serão tipicamente administrados por inalação em múltiplas doses por dia, em uma dose única por dia ou em uma dose única por semana. Geralmente, espera-se que a dose para o tratamento de um distúrbio esteja na faixa de cerca de 10 µg/dia ate cerca de 1500 µg/dia; como cerca de 25 µg/dia até cerca de 1000 µg/dia; incluindo cerca de 50 µg/dia até cerca de 500 µg/dia.

Em um de seus aspectos do método, esta invenção refere-se a um método de tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma, o método compreendendo administrar a um paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I. Geralmente, espera-se que a dose para o tratamento da DPOC ou asma varie de cerca de 10 µg/dia ate cerca de 1500 µg/dia. Em particular, este método inclui aliviar os sintomas da DPOC ou asma. O termo "DPOC" é entendido pelas pessoas versadas na técnica para incluir uma variedade de condições respiratórias, incluindo bronquite obstrutiva crônica e enfisema, como exemplificado pelos ensinamentos de Barnes, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *N. Engl. J. Med.*, 2000: 343:269-78, e as referências citadas nele.

Quando administrado por inalação, os compostos de fórmula I tipicamente têm o efeito de produção de broncodilatação. Assim, em outro de seus aspectos do

método, a invenção se refere a um método para produzir broncodilatação em um mamífero, o método compreendendo a administração ao mamífero de uma quantidade produtora de broncodilatação de um composto de fórmula I. Geralmente, a
5 dose para produzir broncodilatação variará de cerca de 10 μ g/dia até cerca de 1500 μ g/dia.

Quando usado como agente terapêutico, os compostos de fórmula I são opcionalmente administrados em combinação com outro agente ou agentes terapêuticos. Em particular,
10 através da administração dos compostos de fórmula I com um agente antiinflamatório esteroidal, a terapia tripla, isto é, a atividade antagonista do receptor muscarínico, atividade agonista do receptor β_2 adrenérgico e atividade antiinflamatória, espera-se usar apenas dois agentes
15 terapêuticos. Uma vez que as composições farmacêuticas (e combinações) contendo dois agentes terapêuticos são tipicamente mais fáceis de formular e/ou administrar em comparação com as composições contendo três agentes terapêuticos, tais composições com dois componentes
20 fornecem uma vantagem significativa sobre as composições contendo três agentes terapêuticos. Assim, em modalidades particulares, as composições farmacêuticas, combinações e métodos desta invenção ainda compreendem um agente antiinflamatório não esteroidal.

25 Uma vez que os compostos de fórmula I possuem ambas atividades tanto de antagonista do receptor muscarínico quanto de agonista do receptor β_2 adrenérgico, tais compostos também são úteis como ferramentas de pesquisa para investigar ou estudar sistemas biológicos ou amostras
30 com receptores muscarínicos ou receptores β_2 adrenérgicos.

Além disso, tais compostos são úteis nos ensaios de triagem para descobrir, por exemplo, novos compostos tendo tanto atividade do receptor muscarínico quanto atividade agonista β_2 adrenérgica. Os sistemas biológicos ou amostras utilizadas podem compreender receptores muscarínicos ou receptores β_2 adrenérgicos ou ambos. Qualquer sistema ou amostra biológica adequada com receptores muscarínicos e/ou receptores β_2 adrenérgicos podem ser utilizados em tais estudos, que podem ser realizados *in vitro* ou *in vivo*.

10 Sistemas ou amostras biológicas representativas adequadas para tais estudos incluem, mas não estão limitados, às células, extratos celulares, membranas plasmáticas, amostras de tecido, mamíferos (como camundongos, ratos, porquinhos-da-índia, coelhos, cães, porcos, etc.), e

15 similares.

Quando usado como uma ferramenta de pesquisa, um sistema ou amostra biológica compreendendo um receptor muscarínico e/ou um receptor β_2 adrenérgico entra tipicamente em contato com uma quantidade antagonizadora do

20 receptor muscarínico ou agonizado do receptor β_2 adrenérgico de um composto de fórmula I. Os efeitos sobre o sistema biológico ou amostra produzidos pelo composto são, então, determinados ou medidos usando os procedimentos e equipamentos convencionais, como pela medição da ligação em

25 um ensaio de ligação ao radioligante ou mudanças mediadas pelo ligante em um ensaio funcional ou por determinação da quantidade de broncoproteção fornecida pelo composto em um ensaio de broncoproteção em um mamífero. Ensaio funcionais representativos incluem mudanças mediadas por ligante em

30 monofosfato de adenosina cíclica intracelular (AMPC); as

mudanças mediadas pelo ligante na atividade da enzima adenilil ciclase (que sintetiza AMPc); mudanças mediadas pelo ligante na incorporação de guanosina 5'-O-(tio)trifosfato ($[^{35}\text{S}]\text{GTP S}$) em membranas isoladas via
5 troca catalisada pelo receptor $[^{35}\text{S}]\text{GTP S}$ para GDP; as mudanças mediadas pelo ligante em íons de cálcio intracelulares livres (medido, por exemplo, com um leitor de placas de visualização ligadas pela fluorescência ou FLIPR® de Molecular Devices, Inc.); e similares. Espera-se
10 que os compostos de fórmula I antagonizem ou diminuam a ativação de um receptor muscarínico ou agonizem ou causem a ativação de um receptor adrenérgico β_2 e nos ensaios funcionais listados aqui ou em ensaios de natureza similar. Os compostos de fórmula I serão tipicamente usados nestes
15 estudos em uma concentração que varia de cerca de 0,1 nanomolar até cerca de 100 nanomolar.

Além disso, os compostos de fórmula I podem ser usados como ferramentas de pesquisa para avaliar outros compostos químicos. Neste aspecto, um composto de fórmula I é usado
20 como um padrão em um ensaio para permitir a comparação dos resultados obtidos com um composto de teste e o composto de fórmula I. Por exemplo, dados de ligação do receptor muscarínico e/ou do receptor β_2 adrenérgico (conforme determinado, por exemplo, por ensaios de deslocamento de
25 radioligante *in vitro*) para um composto de teste ou um grupo de compostos de teste são comparados com os dados de ligação do receptor muscarínico e/ou do receptor β_2 adrenérgico para um composto de fórmula I para identificar aqueles compostos de teste que têm ligação desejável, isto
30 é, compostos de teste tendo ligação aproximadamente igual

ou superior a um composto de fórmula I, se houver. Alternativamente, por exemplo, os efeitos broncoprotetores podem ser determinados para os compostos de teste e um composto de fórmula I em um ensaio de broncoproteção em um mamífero e estes dados comparados para identificar compostos de teste fornecendo efeitos broncoprotetores ou duração de ação aproximadamente iguais ou superiores. Este aspecto inclui, como modalidades separadas, tanto (i) a geração de dados de comparação (usando os ensaios apropriados) e (ii) a análise dos dados de teste para identificar compostos de teste de interesse.

As propriedades e utilidade dos compostos de fórmula I podem ser demonstradas usando vários ensaios *in vitro* e *in vivo* conhecidos pelas pessoas normalmente versadas na técnica. Por exemplo, ensaios representativos são descritos em mais detalhes nos exemplos a seguir.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar várias modalidades e aspecto representativos desta invenção e não se destinam a limitar o escopo dessa invenção de forma alguma, a menos que seja especificamente indicado.

Todos os reagentes, materiais de partida e solventes utilizados nos exemplos a seguir foram comprados de fornecedores comerciais (tais como Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI) e foram utilizados sem purificação adicional, salvo indicação em contrário.

Os espectros de RMN ^1H foram registrados em um espectrômetro Varian AS400 400 MHz, salvo indicação em contrário. Deslocamentos químicos são reportado como valores δ em ppm em relação ao tetrametilsilano (TMS) como

padrão interno. Constantes de acoplamento (valores J) são dados em hertz (Hz) e multiplicidades são reportadas utilizando as seguintes abreviaturas: s = singlete, d = dublete, t = triplete, q = quarteto, m = multiplete, br = largo, nd = não determinado.

Condições de Cromatografia líquida acoplada à Espectroscopia de Massa (LC-MS)

Dados de LC-MS foram obtidos utilizando um sistema de cromatografia líquida Agilent 1100 - Bomba Binária G1312A (Agilent Technologies), uma coluna Bonus-RP de resolução rápida ZORBAX 3,5 μ m, Rx (tamanho de partícula de 3,5 μ m; 2,1 mm x 50 mm) (Agilent Technologies) e Espectrômetro de massas LC/MS quadrupolo único API 150EX (Perkin-Elmer Sciex Instruments). Os sistemas de solventes utilizados foram:

15 Solvente A: 98% de água e 2% de acetonitrila (v/v) + 1 mL/L de TFA

Solvente B: 90% de acetonitrila e 10% de água (v/v) + 1 mL/L de TFA

Vazão: 500 μ L/min

20 Gradiente: (Método 10-90): 10% de B até 90% de B durante 3 min

(Método 2-90): 2% de B até 90% de B durante 3 min

(Método 10-70): 10% de B até 70% de B durante 3 min.

Condições de HPLC

25 HPLC foi realizado utilizando um sistema de HPLC Série HP 1100 (Agilent Technologies) e uma coluna Bonus-RP de resolução rápida ZORBAX de 3,5 μ m Rx (tamanho de partícula de 3,5 μ m, 2,1 mm x 50 mm) (Agilent Technologies) ou uma coluna de HPLC Ascentis Express C18 (tamanho de partícula
30 de 2,7 μ m, 3,0 mm x 3 cm). Os sistemas de solvente

utilizados foram:

Solvente A: 98% de água e 2% de acetonitrila (v/v) + 1 mL/L de TFA

Solvente B: 90% de acetonitrila e 10% de água (v/v) +
5 1 mL/L de TFA

Vazão: 500 μ L/min

Gradiente: (Método 10-50): 10% de B até 50% de B durante 6 min

(Método 10-70): 10% de B até 70% de B durante 6 min

10 (Método 2-90): 2% de B até 90% de B durante 6 min.

Exemplo 1

Preparação do ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionico

Uma solução agitada de éster piperidin-4-ílico do
15 ácido bifenil-2-ilcarbâmico (50,0 g, 168,7 mmol) (ver, por exemplo, Publicação da Patente Americana No. 2006/0035931 A1, publicada no dia 16 de fevereiro de 2006) e ácido acrílico (15,1 mL, 219,3 mmol) em DCM (500 mL) foi aquecida a 50 °C de um dia para o outro. A mistura reacional foi
20 concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em MeOH (600 mL). A solução resultante foi aquecida a 75 °C durante 2 horas e, depois, deixada em repouso durante cerca de 48 h. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com MeOH e seca para produzir o composto título
25 (61,5 g, 99% de rendimento).

Exemplo 2

Preparação de éster metílico do ácido 4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)butírico

30 A uma mistura agitada de cloridrato do éster metílico

do ácido 4-metilaminobutírico (546 mg, 3,26 mmol) e 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionico (1,20 g, 3,26 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (1,36 g, 3,58 mmol), seguido por N,N-diisopropiletilamina (1,42 mL, 8,15 mmol). LC-MS (Método 20-90) mostraram que produto estava presente (Rt 3,11 min; m/z 482,4 [M+H]⁺). Água e DCM foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (2x) e salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título (2,0 g, 100% de rendimento) como um óleo amarelo claro.

Exemplo 3

15 **Preparação de ácido 4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)butírico**

A uma solução agitada de éster metílico do ácido 4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)butírico (1,00 g, 2,08 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso gota a gota (1,0 M, 10,4 mL, 10,4 mmol) e a mistura reacional foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. LC-MS (método 10-90) mostrou que o produto estava presente (Rt 3,34 min; m/z 468,2 [M+H]⁺). O pH da mistura foi ajustado até pH 5 com ácido clorídrico aquoso (6 M) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. Uma solução de cloreto de amônio aquosa foi adicionada ao resíduo e esta mistura foi lavada com EtOAc. O pH da camada aquosa foi ajustado até pH 4 com solução tampão fosfato e a camada aquosa foi então extraída com uma mistura 1:3 de acetato de isopropila/clorofórmio (4

x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto título como um óleo incolor, que foi usado sem purificação adicional.

5 Exemplo 4

Preparação de éster 1-(2-{[3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)-fenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

A uma solução de ácido 4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]-propionil}-metilamino)butírico (75 mg, 0,16 mmol) e 4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilamina (26 mg, 0,16 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urônio (73,2 mg, 0,192 mmol), seguido por N,N-diisopropiletilamina (55,9 mL, 0,321 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por cerca de 48 h. LC-MS (Método 2-90) mostrou que o produto estava presente (Rt 3,87 min; m/z 615,4 [M+H]⁺). Água e DCM foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (2x) e salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título como um óleo amarelo, que foi usado sem purificação adicional. Em experimentos subsequentes, este composto também foi isolado como um sólido filtrável.

Exemplo 5

Preparação do éster 1-(2-{[3-(4-formilfenilcarbamoil)-propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

30 A uma solução agitada do éster 1-(2-{[3-(4-(1,3-

dioxolan-2-

il)fenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-
 ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (98 mg, 0,16 mmol) em
 acetonitrila (2 mL) foi adicionado ácido clorídrico aquoso
 5 (3 M, 1,07 mL). A solução laranja escuro resultante foi
 agitada em temperatura ambiente. Água foi adicionada e a
 mistura resultante foi extraída com DCM (2x). As camadas
 orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio,
 filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir
 10 o composto título, que foi usado sem purificação adicional.

Exemplo 6

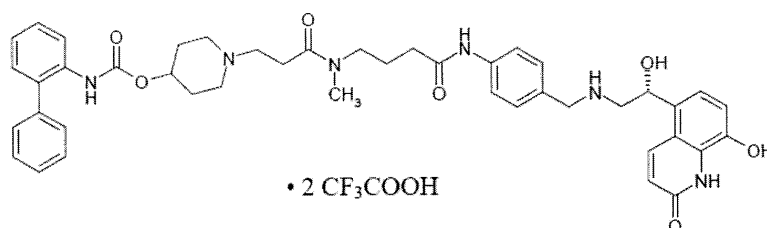
Preparação de éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-(terc-
 butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-
 diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-
 15 fenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico
 do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

A uma solução agitada de éster 1-(2-{[3-(4-
 formilfenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-
 4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (91 mg, 0,16 mmol)
 20 em DCM (2 mL) foi adicionado sal do ácido 5-[(R)-2-amino-1-
 (terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-
 ona (101 mg, 0,256 mmol) (ver, por exemplo, a Publicação de
 Patente Americana No. 2006/0035931 A1, publicada no dia 16
 de fevereiro de 2006), seguido por MeOH (1 mL). A solução
 25 amarela resultante foi agitada em temperatura ambiente
 durante 10 min e, a seguir, triacetoxiboroidreto de sódio
 (89 mg, 0,40 mmol) foi adicionado e esta mistura foi
 agitada de um dia para o outro. LC-MS (Método 2-90) mostro
 que produto estava presente (Rt 3,25 min; m/z 889,8
 30 [M+H]⁺). Água e DCM foram adicionados e as camadas foram

separadas. A camada orgânica foi lavada com água (2x) e salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi usado sem purificação adicional.

5 Exemplo 7

Preparação de sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroxiquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Composto I-1)



A uma solução de éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroxiquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (~ 0,16 mmol) em DCM (3 mL) foi adicionado trifluoreto de trietilamina (260 mL, 1,60 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. LC-MS (Método 20-90) mostrou que produto estava presente (Rt 3,00 min; m/z 775,4 [M+H]⁺). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC para produzir o composto título (27,8 mg, 39% de rendimento, 94% de pureza).

25 Exemplo 8

Preparação de ácido [3-(tritolamino)fenil]acético

A uma solução agitada de ácido (3-aminofenil)acético (30,20 g, 199,8 mmol) em piridina (200 mL) sob nitrogênio a 0 °C foi adicionada gota a gota uma solução de brometo de tritila (77,5 g, 240 mmol) em DCM (120 mL) durante um período de 5 min. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 14 h e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado DCM (~ 800 mL) e água (~ 800 mL) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água (3 x ~500 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido branco-sujo amarronzado (100,1 g). O sólido foi suspenso em EtOH (500 mL) e esta mistura foi aquecida a 60 °C durante 1 hora e, em seguida, resfriada até a temperatura ambiente. O sólido foi coletado por filtração, lavado com EtOH e seco sob alto vácuo para produzir o composto título (67,2 g, 85% de rendimento) como um sólido branco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,25 (m); 7,13 (m); 6,70 (s); 6,63 (t); 6,55 (d); 6,27 (d); 6,09 (m); 3,29 (br s); 3,16 (s).

Exemplo 9

Preparação de 2-[3-(tritolamino)fenil]etanol

A uma suspensão agitada de ácido [3-(tritolamino)fenil]acético (30,00 g, 76,24 mmol) em THF (126 mL) sob nitrogênio a 0 °C foi adicionada gota a gota uma solução de complexo de sulfeto de dimetilborano em THF (2 M, 76,2 mL, 152 mmol) durante um período de 45 min, mantendo a temperatura a ≤ 1,8 °C. A solução homogênea levemente amarela resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (~ 300 mL) foi adicionada lentamente

(fortemente efervescente com a adição inicial) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x ~ 330 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão

5 reduzida para produzir o composto título (25,6 g, 86% de rendimento) como um sólido branco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,25 (m); 6,9 (t); 6,4 (m); 6,3 (m); 6,1 (s); 5,0 (s); 3,5 (m), 2,5 (t).

10 Exemplo 10

Preparação de éster 2-[3-(tritolamino)fenil]etílico do ácido 4-nitrobenzenossulfônico

A uma solução agitada de 2-[3-(tritolamino)fenil]etanol (5,00 g, 13,2 mmol) e

15 trietilenodiamina (2,22 g, 19,8 mmol) em DCM (52,7 mL) sob nitrogênio a 0 °C foi adicionado em porções cloreto de p-nitrobenzenossulfonila (3,50 g, 15,8 mmol) durante um período de 5 min. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 40 min e, a seguir, solução de bicarbonato de sódio

20 aquosa saturada (~ 50 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura durante 10 min e, a seguir, as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2 x ~ 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob

25 pressão reduzida para produzir o composto título (7,44 g, 100% de rendimento) como um sólido espumoso amarelo-alaranjado.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,20 (m); 7,70 (m); 7,30 (m); 6,70 (m); 6,30 (m); 6,10 (m); 5,30 (s); 5,00 (s); 4,00 (t); 3,20

30 (m); 2,60 (m).

Exemplo 11

Preparação de 5-[(R)-2-{[2-(3-aminofenil)etil]benzilamino}-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

5 Uma mistura agitada de éster 2-[3-(tritolamino)fenil]etílico do ácido 4-nitrobenzenossulfônico (7,44 g, 13,2 mmol); 5-[(R)-2-benzilamino-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona (5,42 g, 10,5 mmol) (ver, por
10 exemplo, a Publicação de Patente Americana No. 2006/0035931 A1, publicada em 16 de fevereiro de 2006) e bicarbonato de sódio (3,32 g, 39,5 mmol) em acetonitrila (26,4 mL) foi aquecida a 75 °C sob nitrogênio durante 18 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o pH foi ajustado
15 até pH < 2 com ácido clorídrico aquoso (1 N, ~ 40 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 1 h e, em seguida, o pH da mistura foi ajustado para pH 7-8 com solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (~ 30 mL). Água (~ 50 mL) e EtOAc (~ 50 mL) foram adicionados e as
20 camadas foram separadas (uma pequena quantidade de solução de cloreto de sódio aquosa diluída foi adicionada para melhorar a separação). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob
25 pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (30 a 60% de EtOAc em hexano) para produzir o composto título (5,7 g, 68% de rendimento) como um sólido espumoso amarelo claro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,10 (s); 7,90 (br s); 7,40 (m); 7,20
30 (m); 7,10 (m); 7,00 (t); 6,90 (s); 6,50 (m); 6,30 (s); 5,20

(s); 4,80 (m); 3,60 (m); 2,80 (m); 2,60 (m); 0,80 (s); -0,2 (s).

Exemplo 12

Preparação do ácido 4-(terc-butoxicarbonilmetilamino)butírico

A uma mistura agitada de cloridrato do ácido 4-(metilamino)butírico (1,00 g, 6,51 mmol) e trietilamina (2,72 mL, 19,5 mmol) em DCM (60 mL) em temperatura ambiente foi adicionado di-terc-butildicarbonato (1,56 g, 7,16 mmol). A mistura resultante foi agitada por cerca de 72 h. LC-MS mostrou que produto estava presente (Rt 4,11 min; m/z 216,2 [M+H]⁺). DCM e água foram adicionados e o pH da fase aquosa foi ajustado até pH 4,5 a 6 aquosa com ácido clorídrico aquoso (1 M). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título (1,5 g, rendimento de 100%) como o óleo espesso amarelo claro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,28 (br s); 2,85 (s); 2,35 (t); 1,84 (t); 1,46 (s).

Exemplo 13

Preparação do éster terc-butílico do ácido {3-[3-(2-{benzil-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]amino}etil)fenilcarbamoil]-propil}metilcarbâmico

A uma solução agitada de ácido 4-(terc-butoxicarbonilmetilamino)butírico (72,0 mg, 0,331 mmol); 5-[(R)-2-{2-(3-aminofenil)etil]benzilamino}-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona (210

mg, 0,331 mmol); 2,6-lutidina (46,5 µL, 0,398 mmol); e cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (69,8 mg, 0,364 mmol) em DMF (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol
 5 em DMF (0,5 M, 0,729 mL, 0,364 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. LC-MS (método 2-90) mostrou que produto estava presente (Rt 4,56 min; m/z 833,6 [M+H]⁺). Água foi adicionada e esta mistura foi diluída com solução de cloreto de lítio aquosa
 10 10% e DCM. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de lítio a 10% aquosa (2 x), seca e, sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionalmente concentrado em alto vácuo para produzir o composto título (contendo uma
 . 15 quantidade menor de DMF), que foi utilizada na reação seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 14

Preparação de *N*-[3-(2-{benzil-[(*R*)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-
 20 butildimetilsilanilóxi)etil]amino}etil)fenil]-4-metilaminobutiramida

A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido {3-[3-(2-{benzil-[(*R*)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-
 25 butildimetilsilanilóxi)etil]amino}etil)-fenilcarbamoil]propil}metilcarbâmico (276 mg, 0,331 mmol) em DCM (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado ácido trifluoracético (2 mL, 20 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. LC-
 30 MS (método 2-90) mostrou que o produto estava presente (Rt

2,69 min; m/z 7.33.4 [M+H]⁺). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM. Esta solução foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (2 x), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título (249 mg, 100% de rendimento) como um óleo amarelo-marrom, que foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 15

10 **Preparação do éster 1-[2-({3-[3-(2-{benzil-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-amino}etil)fenilcarbamoil]propil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico**

15 À uma solução agitada do ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]-propiônico (127 mg, 0,344 mmol) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (69,0 mg, 0,360 mmol) em DMF (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol em DMF (0,5 M, 0,720 mL, 0,360 mmol). N-[3-(2-{benzil-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]amino}etil)fenil]-4-metilaminobutiramida (240 mg, 0,327 mmol) e 2,6-lutidina (114 µL, 0,982 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. LC-MS (método 2-90) mostrou que o produto estava presente (Rt 4,13 min; m/z 1083,7 [M⁺]). Água foi adicionada e esta mistura foi diluída com DCM. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de lítio

10% aquosa (2 x), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 20% de MeOH em DCM com TEA 1%) para produzir o composto título (258 mg, 5 72% de rendimento) como um óleo amarelo.

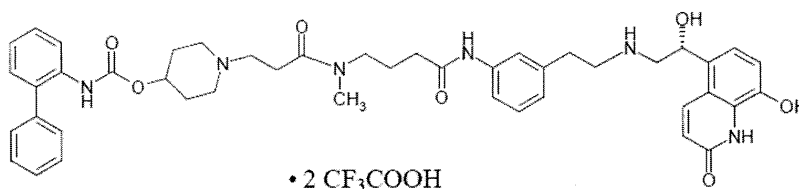
Exemplo 16

Preparação do éster 1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]-etil}fenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

À uma solução agitada do éster 1-[2-({3-[3-(2-{benzil-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-amino}etil)fenilcarbamoil]propil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (258 mg, 0,238 mmol) em MeOH (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de ácido acético em água (17,4 M, 41,4 µL, 0,720 mmol). A solução resultante foi purgada com nitrogênio (3 ciclos de vácuo seguido por nitrogênio seco) e, em seguida, hidróxido de paládio (47 mg, 0,34 mmol) foi adicionado. Esta mistura foi novamente purgada com nitrogênio e, em seguida, com hidrogênio (5 x) e, em seguida, agitada em temperatura ambiente sob hidrogênio (balão com agulha submersa) por 6 h. LC-MS (Método 2-90) mostrou que produto estava presente (Rt 3,71 min; m/z 903,6 [M+H]⁺). A mistura reacional foi filtrada através de um filtro de membrana e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 17

Preparação de sal de ácido ditrifluoracético do éster
 1- (2- { [3- (3- {2- [(R)-2-hidróxi-2- (8-hidróxi-2-oxo-1,2-
 diidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)-
 5 propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido
 bifenil-2-ilcarbâmico (Composto I-7)



A uma solução agitada de éster 1- (2- { [3- (3- {2- [(R)-2-
 (terc-butildimetilsilanilóxi)-2- (8-hidróxi-2-oxo-1,2-
 10 diidroquinolin-5-il)etilamino]-
 etil}fenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-
 ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (202 mg, 0,224 mmol em
 DCM (4 mL) em temperatura ambiente foi adicionado
 triidrofluoreto de trietilamina (364 µL, 2,24 mmol) e a
 15 mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. LC-
 MS (Método 2-90) mostrou que produto estava presente (Rt
 2,77 min; m/z 789,6 [M+H]⁺). A mistura reacional foi
 concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado
 por HPLC para produzir o composto título (101,6 mg, 47% de
 20 rendimento, 100% de pureza).

Exemplo 18**Preparação de (3-bromofenil)acetato de metila**

Uma solução agitada de ácido (3-bromofenil)acético
 (10,0 g, 0,0465 mol) e ácido sulfúrico concentrado (4,5 mL)
 25 em MeOH (230 mL) foi aquecida a 40 °C durante 16 h. A
 mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o

resíduo foi misturado com água (50 mL) e DCM (100 mL). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 10% de EtOAc/hexanos) para produzir o composto título (19,8 g, 91% de rendimento) como um óleo incolor.

LC-MS (Método 10-90): Rt 3,36 min; m/z 300,4 [M+H]⁺; 229,6 [M⁺]. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,48 (s, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,26-7,25 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,66 (s, 2H).

10 Exemplo 19

Preparação de [3-(2-Oxopropil)fenil]acetato de metila

Uma mistura agitada de (3-bromofenil)acetato de metila (19,7 g, 86,0 mmol), metóxido de tributilestano (37,1 mL, 129 mmol), acetato de isopropenila (14,2 mL, 129 mmol), acetato de paládio (961 mg, 4,28 mmol), e tri-*o*-tolilfosfina (2,63 g, 8,64 mmol) em tolueno (70 mL) foi aquecida a 100 °C durante 6 h. Solução de fluoreto de potássio aquosa (4 M, 120 mL) e EtOAc (200 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. A mistura foi a seguir filtrada através de Celite e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 8% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (11,8 g, 66% de rendimento).

LC-MS (Método 10 a 90): Rt 4,24 min; m/z 207,3 [M+H]⁺.

Exemplo 20

Preparação de sal de cloridrato de {3-[(*S*)-2-((*S*)-1-feniletilamino)propil]fenil}acetato de metila

30 Uma mistura de [3-(2-oxopropil)fenil]acetato de metila

(2,31 g, 11,2 mmol), (S)-1-feniletilamina (3,4 mL, 27,0 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (14 g, 68,0 mmol) e sulfato de magnésio (3,2 g, 27,0 mmol) em DCM (69 mL) foi agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi resfriada até 0 °C e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (150 mL) foi adicionada até parar a efervescência. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (70 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 10% de MeOH em DCM). Ácido clorídrico aquoso (6 N, 2 mL) foi adicionado ao produto para formar o sal de cloridrato. MeOH (50 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. Este procedimento foi repetido e, em seguida, uma quantidade mínima de MeOH (5 mL) foi adicionada para dissolver completamente o sólido. Éter diisopropílico (9 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi deixada em repouso em temperatura ambiente durante 2 h. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com éter para produzir o composto título (2,85 g; 81% de rendimento; 10:1 de S,S) como um sólido branco.

LC-MS (Método 2-90): Rt 2,28 min; m/z 312,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,71-7,69 (m, 4H); 7,45 (t, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,20-7,17 (m, 3H); 4,80-4,76 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,81 (s, 2H); 3,42-3,40 (m, 1H); 2,80 (t, 2H); 1,86 (d, 3H); 1,37 (d, 3H).

Exemplo 21

Preparação de [3-((S)-2-aminopropil)fenil]acetato de metila

Uma solução agitada de sal de cloridrato de {3-[(S)-2-((S)-1-feniletilamino)propil]-fenil}acetato de metila (1,12 g, 3,60 mmol), formato de amônio (1,16 g, 257 mmol) e hidróxido de paládio (0,30 g, 2,1 mmol) em EtOH (40 mL) foi aquecida a 75 °C durante 1 h. A mistura foi filtrada através de Celite e a massa filtrada foi lavada com EtOAc (2 x 50 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM (50 mL) e solução de amônia aquosa a 20% (50 mL). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto título (437 mg, 58% de rendimento) como um óleo incolor.

15 LC-MS (método 2-90): Rt 1,18 min; m/z 208,4 [M+H]⁺.
 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,43 (t, 1H); 7,29-7,25 (m, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,81 (s, 2H); 3,31-3,23 (m, 1H); 2,85-2,75 (m, 2H); 1,26 (d, 3H).

Exemplo 22

20 **Preparação do éster metílico do ácido (3-{(S)-2-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etilamino]propil}fenil)acético**

Uma solução de éster metílico do ácido [3-((S)-2-aminopropil)fenil]acético (632 mg, 3,05 mmol) e trietilamina (1,27 mL, 9,15 mmol) em N-metilpirrolidinona (3,4 mL, 35 mmol) foi adicionada a 8-benzilóxi-5-[(R)-2-bromo-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)-etil]-1H-quinolin-2-ona (1,5 g, 3,0 mmol) (ver, por exemplo, a Publicação da Patente Americana No. 2006/0035931 A1, publicada no dia 16 de fevereiro de 2006). A mistura resultante foi submetida

ao micro-ondas (300 watts) a 100 °C durante 1,5 h. A mistura foi a seguir diluída com EtOAc (20 mL) e esta solução foi lavada repetidamente com salmoura (100 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob
 5 pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 10% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (400 mg, 20% de rendimento) como um óleo amarelo.

LC-MS (Método 2-90): Rt 2,79 min; m/z 615,4 [M+H]⁺.

10 **Exemplo 23**

Preparação de ácido (3-{(S)-2-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etilamino]propil}fenil)acético

À uma solução de éster metílico do ácido (3-{(S)-2-
 15 [(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etilamino]propil}fenil)acético (810 mg, 1,3 mmol) em uma mistura 3:2:1 de THF/MeOH/água (4 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (158 mg, 6,59 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente
 20 durante 3 horas e, a seguir, foi acidificada até pH 6 com ácido clorídrico aquoso concentrado. Esta mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido amarelo (307 mg, 39% de rendimento), que foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional.

25 LC-MS (Método 2-90): Rt 3,10 min; m/z 601,4 [M+H]⁺.

Exemplo 24

Preparação do ácido (3-{(S)-2-[(R)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acético

30 Uma solução de ácido (3-{(S)-2-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-

oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etilamino]propil}fenil)acético (~ 1,3 mmol) em EtOH (8 mL) foi purgada com nitrogênio seco e, a seguir, paládio em carbono (10%, ~ 50% de água, tipo Degussa, 300 mg) foi adicionado. Esta mistura foi purgada com hidrogênio e, em seguida, agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) durante 1 h. A mistura foi a seguir filtrada através de Celite e o leito de filtro foi lavado com MeOH (20 mL) e EtOAc (20 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 20% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (300 mg, 40% de rendimento) como um sólido amarelo.

LC-MS (método 2-90): Rt 2,67 min; m/z 511,6 [M+H]⁺.

Exemplo 25

Preparação do éster terc-butílico do ácido [3-(9H-fluoren-9-ilmetoxiocarbonilamino)propil]metilcarbâmico

A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido N-(3-aminopropil)-N-metilcarbâmico (2,00 g, 10,6 mmol) e carbonato de sódio (2,81 g, 26,6 mmol) em água (7 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de cloroformato de 9-fluorenilmetila (2,75 g, 10,6 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e, a seguir, vertida em água (10 mL). Esta mistura foi extraída com éter etílico (2 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir um óleo límpido. O óleo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 70% de EtOAc em hexanos) para produzir o composto título (4,24 g, 77% de

rendimento) como um óleo límpido (produto continha uma quantidade mínima de impurezas, mas foi usado sem purificação adicional).

LC-MS (Método 20-90): Rt 4,05 min; m/z 411,2 [M+H]⁺.

5 RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,96 (d, 2H); 7,81 (d, 2H), 7,56 (t, 2H); 7,48 (t, 2H); 4,55 (d, 2H); 4,37 (t, 1H); 3,41 (t, 2H); 3,27 (t, 2H); 3,01 (s, 3H); 1,89-1,85 (m, 2H); 1,61 (s, 9H).

Exemplo 26

10 **Preparação de sal de cloridrato do éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (3-metilaminopropil)carbâmico**

À uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido [3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propil]-metilcarbâmico (4,24 g, 10,3 mmol) em EtOAc (8 mL) foi
 15 adicionado lentamente ácido clorídrico concentrado (2 mL, 60 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título (3,21 g, 78% de rendimento) como um sólido branco.

20 LC-MS (Método 2-90): Rt 2,32 min; m/z 311,4 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,82 (d, 2H); 7,66 (d, 2H), 7,42 (t, 2H); 7,34 (t, 2H); 4,45 (d, 2H); 4,12 (t, 1H); 3,23 (t, 2H); 2,99 (t, 2H); 2,71 (s, 3H); 1,88-1,83 (m, 2H).

Exemplo 27

25 **Preparação do éster 1-(2-{[3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifênil-2-ilcarbâmico**

À uma mistura agitada de ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]-propiônico (2,8 g, 7,6 mmol)
 30 e N,N-diisopropiletilamina (2,6 mL, 15 mmol) em DMF (31 mL)

foi adicionado iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio (3,9 g, 15 mmol). Uma vez que os sólidos se dissolveram, sal de cloridrato do 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido (3-metilaminopropil)carbâmico (2,63 g, 7,58 mmol) foi
 5 adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente até ser essencialmente completada por HPLC e LCMS. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida para remover a maior parte do DMF e o resíduo foi dissolvido em DCM (30 mL). Esta mistura foi lavada com água
 10 (3 x 20 mL) e salmoura (3 x 20 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 20% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (5,0 g, 97% de rendimento) como um sólido branco.

15 LC-MS (Método 2-90): Rt 3,24 min; m/z 661,4 [M+H]⁺.

Exemplo 28

Preparação de éster 1-{2-[(3-aminopropil)-metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

20 Ao éster 1-(2-{[3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonil-amino)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (2,2 g, 3,3 mmol) foi adicionada uma solução 10% de piperidina (0,31 g, 3,3 mmol) em DCM (3,2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura
 25 ambiente durante 1 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM (100 mL). Esta mistura foi lavada com água (2 x 20 mL) e, em seguida, extraída com cloreto de amônio (1 N, 2 x 20 mL). As camadas foram separadas e DCM foi adicionado à camada aquosa. A
 30 camada aquosa foi alcalinizada pela adição de hidróxido de

potássio aquoso (1 N) e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de potássio aquoso (1 N, 2 x 20 mL) e salmoura (1 x 20 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para 5 produzir o composto título (1,0 g, rendimento de 66%) como um óleo límpido.

LC-MS (Método 2-90): Rt 1,85 min; m/z 439,4 [M+H]⁺.

Exemplo 29

Preparação do éster 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-
10 (terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]propil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

Uma mistura de ácido (3-{(S)-2-[(R)-2-(terc-
15 butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acético (135 mg, 0,264 mmol); triflato de 2-cloropirídio em resina Wang (reagente Mukaiyama suportado em polímero) (1,19 mmol/g de carga; 635 mg, 0,775 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (132
20 µL, 0,755 mmol) em DMF (4,78 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Éster 1-{2-[(3-aminopropil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (122 mg, 0,278 mmol) foi adicionado e esta mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia
25 para o outro. A mistura foi filtrada e a resina foi lavada com DCM (4 mL), MeOH (4 mL) e THF (4 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em DCM. Esta solução foi lavada com água (2 x 10 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 x 10 mL) e salmoura
30 (1 x 10 mL); e, a seguir, foi seca em sulfato de sódio,

filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 20% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (59 mg, 24% de rendimento) como um sólido branco.

5 LC-MS (Método 2-90): Rt 4,35 min; m/z 931,7 [M+H]⁺.

Alternativamente, essa reação pode ser realizada usando uma combinação de EDC e HOBT como os reagentes de acoplamento.

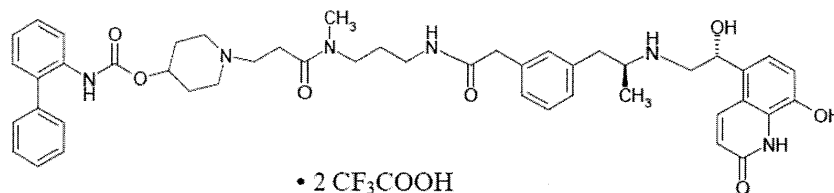
Exemplo 30

10 **Preparação de sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-**

il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]-

propil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido

15 **bifenil-2-ilcarbâmico (Composto I-13)**



Uma solução do éster 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-(*terc*-butil-dimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}-

20 fenil)acetilamino]propil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (59 mg, 0,063 mmol) em trifluoreto de trietilamina (10,3 µL, 0,0634 mmol) em DCM (1 mL) foi submetida ao microondas (300 watts) a 80 °C durante 20 min. A mistura foi então concentrada sob pressão
25 reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC (método 10-50) para produzir o composto título (35,2 mg, 52% de

rendimento).

LC-MS (Método 2-90): Rt 2,16 min; m/z 817,6 [M+H]⁺.

Exemplo 31

Preparação de cloridrato de 5-metilaminopentanoato de

5 metila

Uma solução agitada de 1-metil-2-piperidinona (4,40 mL, 40,0 mmol) em hidróxido de sódio aquoso (4 M, 11,0 mL, 44,0 mmol) foi aquecida a 100 °C durante 15 h. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e, em seguida, acidificada até pH 2 com ácido clorídrico concentrado. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida para produzir ácido 5-metilaminopentanoico bruto como um sólido branco rosado. Ao ácido 5-metilaminopentanoico bruto foi adicionado MeOH (40,0 mL, 987 mmol) e ácido clorídrico concentrado (0,33 mL, 4,0 mmol). A solução turva resultante foi aquecida a 60 °C durante 39 h em cujo momento em que LC-MS mostrou material de partida remanescente. Ácido clorídrico concentrado adicional (0,33 mL, 4,0 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 60 °C durante 33 h e, a seguir, a 65 °C durante mais 24 h. LC-MS mostrou material de partida remanescente. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e uma solução de cloreto de hidrogênio em MeOH (1,25 M) foi adicionada ao resíduo. A mistura resultante foi aquecida a 60 °C durante 72 h, em cujo momento nenhum material de partida remanescente foi observado por LC-MS. A mistura reacional foi parcialmente concentrada sob pressão reduzida e o material sólido que se formou foi removido por filtração, lavagem com MeOH. O filtrado foi a seguir concentrado sob pressão reduzida para

produzir cloridrato de 5-metilaminopentanoato de metila (7,57 g, rendimento de 100%) como um sólido amarelo claro.

LC-MS (método 2-90): Rt 1,10 min; m/z 146,4 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 4,86 (s), 3,66 (s), 3,30 (t), 3,00 (t),
5 2,69 (s), 2,41 (t), 1,71 (m).

Exemplo 32

Preparação de éster metílico do ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)pentanoico

10 Uma mistura de cloridrato de 5-metilaminopentanoato de metila (7,27 g, 40,0 mmol), ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionico (13,3 g, 36,0 mmol) e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (5,14 g, 37,8 mmol) em DCM (160 mL) e 2,6-lutidina (12,5 mL, 108 mmol) foi agitada
15 em temperatura ambiente durante 3 h. Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (10,4 g, 54,0 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (~ 100 mL) foi
20 adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (50 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (30 a 100% de EtOAc
25 em hexanos; em seguida, MeOH 2 a 10% em DCM) para produzir o composto título (12,38 g, rendimento de 69%) como um óleo espesso amarelo claro/sólido branco.

LC-MS (Método 2-90): Rt 2,43 min; m/z 496,6 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,10 (d, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,20 (m, 2H),
30 6,58 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,66 (d, 3H), 3,37 (t, 1H),

3,29 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,70 (m, 4H),
2,49 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 5H).

Exemplo 33

Preparação do ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-
5 ilcarbamoilóxi)piperidin-1-
il]propionil}metilamino)pentanoico

À uma mistura de éster metílico do ácido 5-({3-[4-(
(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}-
metilamino)pentanoico (10,21 g, 20,60 mmol), álcool terc-
10 butílico (20 mL) e água (20 mL) foi adicionada uma mistura
1:1 de LiOH:água (1,97 g, 41,2 mmol). A mistura resultante
foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h e, a
seguir, o pH da mistura foi ajustado até cerca de pH 2 com
ácido clorídrico aquoso (1 N). A camada aquosa foi extraída
15 com DCM (2 x ~80 mL) e as camadas orgânicas foram
combinadas, secas em sulfato de sódio, filtradas e
concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto
título (12,23 g, quantitativo) como um sólido espumoso
branco-sujo (contendo álcool terc-butílico residual).
20 LC-MS (Método 2-90): Rt 2,32 min; m/z 482,4 [M+H]⁺.

Exemplo 34

Preparação de 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano

Uma solução agitada de p-nitrobenzaldeído (101,5 g,
672 mmol), etilenoglicol (112 mL) e ácido p-
25 toluenossulfônico (12,8 g, 67,2 mmol) em tolueno (800 mL)
foi aquecida em um frasco equipado com uma armadilha Dean-
Stark a 120 °C durante 4 h. Após o resfriamento até a
temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada
sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionado bicarbonato
30 de sódio aquoso saturado (800 mL) e esta mistura foi

agitada em temperatura ambiente durante 15 min. O sólido resultante foi isolado por filtração e seco sob vácuo para produzir o composto título (121,8 g, 92% de rendimento) como um sólido amarelo.

5 RMN ^1H (DMSO- d_6): δ = 8,12 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,8-4,0 (m, 4H).

Exemplo 35

Preparação de 4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenilamina

A uma mistura de dióxido de platina (227 mg, 1,00 mmol) e bicarbonato de sódio (420 mg, 5,00 mmol) sob nitrogênio seco foi adicionada uma solução de 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano (976 mg, 5,00 mmol) em EtOH (30,0 mL). A mistura foi borbulhada com hidrogênio durante 15 min e, a seguir, agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (balão) durante 2 h. A mistura reacional foi então filtrada através de um bloco de Celite lavando com MeOH. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto título (0,80 g, 96% de rendimento).

Exemplo 36

20 Preparação de éster 1-(2-{[4-(4-(1,3-dioxolan-2-il)-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

A uma solução agitada de ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]-propionil}metilamino)pentanoico (2,33 g, 4,84 mmol), 4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilamina (800 mg, 5 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,26 mL, 7,26 mmol) em DCM (48,4 mL) foi adicionado 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (692 mg, 5,08 mmol) e cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (1,39 g, 7,26 mmol). A mistura resultante

foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi a seguir lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para
 5 produzir o composto de título (3,04 g, 100% de rendimento) como um sólido amarelo.

LC-MS (método 10-70): Rt 2,67 min; m/z 629,6 [M+H]⁺.

Exemplo 37

Preparação do éster 1-(2-{[4-(4-
 10 formilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-
 ílico do ácido bifeníl-2-ilcarbâmico

Uma mistura agitada de éster 1-(2-{[4-(4-(1,3-
 dioxolan-2-
 il)fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-
 15ílico do ácido bifeníl-2-ilcarbâmico (3,04 g, 4,84 mmol) em
 ácido clorídrico aquoso (1 M, 10 mL) e acetonitrila (10 mL)
 foi aquecida a 50 °C durante 2 h. A mistura reacional foi
 concentrada sob pressão reduzida e solução de bicarbonato
 de sódio aquosa saturada e DCM foram adicionados ao
 20 resíduo. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi
 seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob
 pressão reduzida para produzir o composto título (2,83 g,
 100% de rendimento).

LC-MS (Método 10-70): Rt 2,67 min; m/z 585,4 [M+H]⁺.

25 Exemplo 38

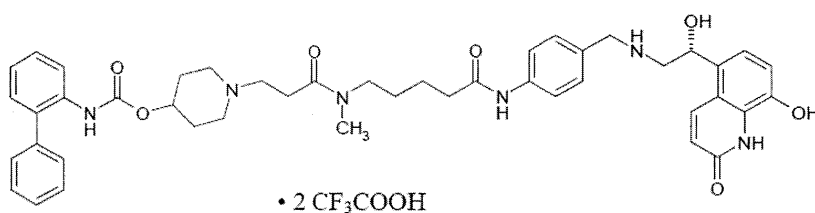
Preparação do éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(terc-
 butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-
 diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-
 fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico
 30 do ácido bifeníl-2-ilcarbâmico

A uma solução agitada de éster 1-(2-{[4-(4-formilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidino-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (2,83 g, 4,84 mmol) 5-[(R)-2-amino-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona sal de ácido acético (1,91 g, 4,84 mmol) em uma mistura 1:1 de MeOH:DCM (40,0 mL, 312 mmol) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (3,08 g, 14,5 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e, a seguir, as camadas foram 10 separadas. A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido amarelo. O sólido foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 30% de MeOH em DCM + 15 NH₄OH 0,5%) para produzir o composto título (3,60 g, 82% de rendimento) como um sólido amarelo.

LC-MS (Método 10-70): Rt 2,72 min; m/z 903,8 [M+H]⁺.

Exemplo 39

Preparação do sal do ácido ditrifluoracético do éster 20 éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Composto I-14)



25 A uma solução agitada de éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-

(*terc*-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]-metil}fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (3,60 g, 3,98 mmol) em
 5 uma mistura 9:1 de DCM:DMF (32,9 mL) foi adicionado trifluoreto de trietilamina (1,95 mL, 12,0 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC (método 10-70)
 10 para produzir o composto título (1,90 g, 46% de rendimento) como um sólido branco.

LC-MS (Método 10-70): Rt 2,12 min; m/z 789,6 [M+H]⁺.

Exemplo 40

Preparação de dibenzil-(4-iodo-2,5-dimetilfenil)amina

15 Uma mistura de 2,5-dimetil-4-iodoanilina (6,44 g, 26,1 mmol), brometo de benzila (11,50 g, 67,24 mmol) e carbonato de potássio (8,20 g, 59,3 mmol) em EtOH (100 mL) foi agitada a 50 °C durante 12 h. A mistura foi a seguir concentrada sob pressão reduzida. O resíduo (um sólido
 20 roxo) foi misturado com DCM e esta mistura foi filtrada usando vácuo. O filtrado foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (9,35 g, 83% de rendimento) como um óleo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 3,99 min; m/z 428,4 [M+H]⁺.

25 Exemplo 41

Preparação de 4-dibenzilamino-2,5-dimetilbenzaldeído

A uma solução agitada dibenzil-(4-iodo-2,5-dimetilfenil)amina (9,35 g, 21,9 mmol) em tolueno (100 mL) sob nitrogênio a -15 °C foi adicionado *n*-butil-lítio em
 30 hexanos (1,6 M, 20,5 mL, 32,8 mmol) gota a gota através de

uma seringa durante um período de 30 min. A mistura resultante foi agitada a -15 °C durante 15 min e, a seguir, N,N-dimetilformamida (1,86 mL, 24,1 mmol) foi adicionada gota a gota durante um período de 10 min. Após 2 h, ácido
5 clorídrico aquoso (1 M, 46,6 mL) e salmoura (30 mL) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada durante 15 min. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi extraída com salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi
10 purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 50% de DCM em hexanos) para produzir o composto título (3,60 g, 49% de rendimento) como um óleo límpido.

LC-MS (Método 10-90): Rt 3,76 min; m/z 330,4 [M+H]⁺.

Exemplo 42

15 Preparação de dibenzil-[4-(1,3-dioxolan-2-il)-2,5-dimetilfenil]amina

A uma solução agitada de 4-dibenzilamino-2,5-dimetilbenzaldeído (3,60 g, 10,9 mmol) em tolueno (35,0 mL) sob nitrogênio foi adicionado 1,2-etanodiol (1,83 mL, 32,8
20 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (451 mg, 2,62 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 80 °C de um dia para o outro. CCF (3:1 de hexanos:EtOAc) mostrou uma mistura ~ 50:50 de produto e material de partida. Sulfato de magnésio (1,32 g, 10,9 mmol) foi adicionado e a agitação continuou
25 durante 6 h. A mistura foi então filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título (3,19 g, 78% de rendimento) como um óleo.

Exemplo 43

Preparação de (4-amino-2,5-dimetilfenil)metanol

30 Uma solução agitada de dibenzil-[4-(1,3-dioxolan-2-

il)-2,5-dimetilfenil)amina (2,00 g, 5,35 mmol) em EtOH (14,0 mL) e EtOAc (7,00 mL) foi esguichada com nitrogênio durante 3 min e, a seguir, com bicarbonato de sódio (0,200 g, 2,38 mmol) e paládio em carbono ativado (10% em peso, ~ 5 50% de água; 0,800 g, 0,360 mmol) foram adicionados. A mistura reacional foi esguichada com gás hidrogênio durante 3 min e, em seguida, agitada sob atmosfera de hidrogênio (balão) durante 3 h. A mistura foi a seguir filtrada através de um bloco de Celite e o bloco foi lavado com MeOH 10 (10 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi utilizado sem qualquer purificação adicional.

Exemplo 44

Preparação do Éster 1-(2-{[3-(4-hidroximetil-2,5- 15 dimetilfenilcarbamoil)propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

Uma solução de ácido 5-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}- 20 metilamino)pentanoico (1,19 g, 2,46 mmol); (4-amino-2,5-dimetilfenil)-metanol (372 mg, 2,46 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (858 µL, 4,93 mmol) em DCM (18,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (708 mg, 3,69 mmol) foi adicionado e a mistura resultante 25 foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (5 mL) foi adicionada e esta mistura foi extraída com DCM (2 x 2 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo 30 foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a

10% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (460 mg, 31% de rendimento) como um óleo amarelo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,53 min; m/z 599,4 [M+H]⁺.

Exemplo 45

5 **Preparação do Éster 1-(2-{[4-(4-formil-2,5-dimetil-fenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico**

A uma solução agitada de éster 1-(2-{[4-(4-hidroximetil-2,5-
10 dimetilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (0,460 g, 0,748 mmol) e dimetilsulfóxido (0,531 mL, 7,48 mmol) em DCM (2,58 mL) a 0 °C foi adicionada *N,N*-diisopropiletilamina (0,65 mL, 3,7 mmol). Complexo de trióxido de enxofre-piridina
15 (0,357 g, 2,24 mmol)

foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 1 h. Água (3 mL) foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e filtrada para produzir o composto título em uma solução
20 DCM, que foi usada imediatamente na reação seguinte.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,44 min; m/z 613,4 [M+H]⁺.

Exemplo 46

**Preparação do éster 1-(2-{[4-(4-{[(*R*)-2-(*terc*-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-
25 diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2,5-dimetilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico**

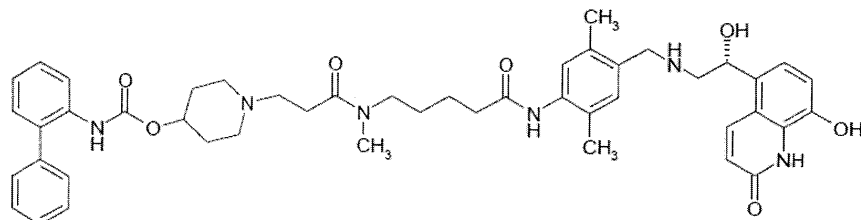
À solução agitada de éster 1-(2-{[4-(4-formil-2,5-dimetilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-
30 4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (~ 0,748 mmol) em

DCM da reação anterior foi adicionado sal de ácido acético de 5-[(R)-2-amino-1-(terc-butil-dimetilsilanilóxi)etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ina (0,295 g, 0,748 mmol) em 1:1 MeOH:DCM (3,0 mL). A mistura resultante foi agitada em
 5 temperatura ambiente durante 30 min e, a seguir, triacetoxiboroidreto de sódio (0,476 g, 2,24 mmol) foi adicionado e a agitação continuou em temperatura ambiente durante 4 h. NaOH aquoso (1 M, 3 mL) e DCM (3 mL) foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica
 10 foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 15% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (420 mg, 60% de rendimento) como um sólido amarelo.

15 LC-MS (Método 10-90): Rt 2,39 min; m/z 931,6 [M⁺].

Exemplo 47

Preparação do sal do ácido ditrifluoracético do éster
 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-
 diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2,5-
 20 dimetilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-
 4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico



• 2 CF₃COOH

Uma solução de éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-(terc-butil-
 dimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-
 25 il)etilamino]metil}-2,5-

dimetilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (0,420 g, 0,451 mmol) e trifluoreto de trietilamina (0,220 mL, 1,35 mmol) em DCM (2,00 mL) foi submetida ao microondas (300 watts) a 5 80 °C durante 10 min. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi misturado com 1:1 de ácido acético:água e filtrado. O filtrado foi purificado por HPLC (Método 20-90) para produzir o composto título (124 mg, rendimento de 26%) como um sólido branco.

10 LC-MS (Método 10-90): Rt 1,75 min; m/z 817,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,30 (m), 7,56 (m), 7,40 (m), 7,06 (m), 6,68 (d), 5,46 (m), 4,35 (s), 3,51 (m), 3,30 (m), 3,16 (m), 2,94 (m), 2,42 (m), 2,27 (m), 1,97 (m), 1,72 (m).

Exemplo 48

15 Preparação de 3-metilaminobenzoato de metila

Uma solução de ácido fórmico (106 mL) e anidrido acético (53,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. 3-aminobenzoato de metila (8,50 g, 56,2 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada de um dia 20 para o outro. A mistura reacional foi então concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O sólido foi dissolvido em THF (50,0 mL) e esta solução foi resfriada até 0 °C. Dimetilsulfeto borano (10,7 mL, 112 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura resultante foi agitada em 25 temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reacional foi, a seguir, resfriada até 0 °C e MeOH (10 mL) foi adicionado lentamente. Esta mistura foi agitada durante 3 horas e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi utilizado sem 30 qualquer purificação adicional.

LC-MS (Método 10-90): Rt 1,25 min; m/z 166,4 [M+H]⁺.

Exemplo 49

Preparação do éster metílico do ácido 3-(acriloilmetilamino)benzoico

5 A uma mistura agitada de éster metílico do ácido 3-metilaminobenzoico (3,11 g, 18,8 mmol) e bicarbonato de sódio (3,16 g, 37,6 mmol) em DCM (20,0 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de 2-propenoila (2,29 mL, 28,2 mmol). A mistura reacional foi agitada de um dia para o outro em
10 temperatura ambiente. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título (4,12 g, 100% de rendimento), que foi
15 utilizada na reação seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 50

Preparação do éster metílico do ácido 3-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)benzoico

20 Uma solução agitada de éster metílico do ácido 3-(acriloilmetilamino)benzoico (estimativa de ~56 mmol) e éster piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (16,6 g, 56,0 mmol) em EtOH (20,0 mL) foi aquecida a 90 °C de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada
25 sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 10% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (13,0 g, 45% de rendimento) como um sólido branco sujo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,30 min; m/z 516,2 [M+H]⁺.

30 Exemplo 51

Preparação do ácido 3-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)benzoico

Uma solução de éster metílico do ácido 3-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]-
 5 propionil}metilamino)benzoico (6,80 g, 13,2 mmol) e hidróxido de lítio (1,58 g, 65,9 mmol) em uma mistura 1:1 de acetonitrila:água (25,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH da mistura reacional foi ajustado para pH 5 com ácido clorídrico aquoso (1M) e
 10 esta mistura foi extraída com DCM (20 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 10% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (5,80 g, 87% de
 15 rendimento) como um pó branco-sujo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,15 min; m/z 502,2 [M+H]⁺.

Exemplo 52

Preparação de éster 1-{2-[(3-clorocarbonilfenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

Uma mistura de ácido 3-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}-
 metilamino)benzoico (1,00 g, 2,00 mmol) e cloreto de tionila (1,50 mL, 20,6 mmol) foi agitada em temperatura
 25 ambiente durante 1 h. A mistura reacional foi então concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi imediatamente utilizado na reação seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 53

Preparação do éster 1-(2-{[3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)-

fenilcarbamoil)fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

A uma solução agitada de 4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilamina (0,0826 g, 0,500 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (348 µL, 2,00 mmol) em DCM (2,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de éster 1-{2-[(3-clorocarbonilfenil)metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (0,260 g, 0,500 mmol) em DCM (1,0 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. LC-MS (Método 10-90) mostrou que o produto estava presente (Rt 3,41 min; m/z 649,4 [M+H]⁺). Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (345 mg contendo certa quantidade de resíduo solvente, ca. rendimento de 100%) como um óleo marrom.

Exemplo 54

Preparação do éster 1-(2-{[3-(4-formilfenilcarbamoil)-fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

A uma solução agitada do éster 1-(2-{[3-(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenilcarbamoil)fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (345 mg contendo certa quantidade de resíduo solvente, ca. 0,500 mmol) em acetonitrila (2,00 mL) em temperatura ambiente foi adicionado ácido clorídrico aquoso (1 N, 2,00 mL). A

mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. LC-MS (Método 10-90) mostrou que produto estava presente (Rt 3,45 min; m/z 605,0 [M+H]⁺. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi utilizado na reação seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 55

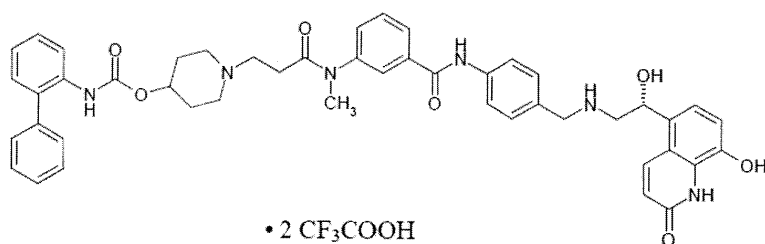
10 Preparação do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-(*terc*-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]-metil}fenilcarbamoil)fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

15 Uma solução do éster 1-(2-{[3-(4-formilfenilcarbamoil)-fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (151 mg, 0,250 mmol) e sal do ácido acético de 5-[(R)-2-amino-1-(*terc*-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-hidróxi-1H-quinolin-2-ona
20 (98,6 mg, 0.250 mmol) em 1:1 MeOH:DCM (2,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Triacetoxiboroidreto de sódio (159 mg, 0,750 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. LC-MS (Método 10-90) mostrou que o produto estava presente
25 (Rt 3,32 min; m/z 923,6 [M+H]⁺. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi utilizado na reação seguinte sem
30 purificação adicional.

Exemplo 56

Preparação do Ácido Ditrifluoracético do Éster 1-{2-
 [(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-
 5-il)etilamino]metil}-3-metoxifenil)-

5 metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-
 ilcarbâmico (Composto I-25)



Uma solução de éster 1-{2-[(4-{[(R)-2-(*terc*-
 butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-

10 diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-3-
 metoxifenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido
 bifenil-2-ilcarbâmico (231 mg, 0,250 mmol) e trifluoreto
 de trietilamina (204 µL, 1,25 mmol) em DCM (2,00 mL)
 foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro.
 15 LC-MS (Método 10-90) mostrou que o produto estava presente
 (Rt 2,73 min; m/z 809,6 [M+H]⁺. A mistura reacional foi
 concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado
 por HPLC (Método 10-50) para produzir o composto título
 (47,3 mg, 23,4% de rendimento, 99% de pureza) como um
 20 sólido branco.

Exemplo 57

Preparação do Éster 2-(4-nitrofenil)etílico do ácido
 4-nitrobenzenossulfônico

A uma solução agitada de 4-nitrobenzenetanol (3,34 g,
 25 20,0 mmol) e trietilenodiamina (3,36 g, 30,0 mmol) em DCM

(62,7 mL) a 0 °C foi adicionado cloreto de 4-nitrobenzenossulfonila (4,97 g, 22,43 mmol) em porções durante um período de 5 min. A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Água (50 mL) foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 10 min. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título bruto (5,8 g, 82% de rendimento) como um sólido amarelo.

10 HPLC (Método 20-90): Rt 4,23 min (214 nm).

Exemplo 58

Preparação de 5-[(R)-2-{benzil-[2-(4-nitrofenil)etil]amino}-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

15 Uma solução agitada de éster 2-(4-nitrofenil)etílico do ácido 4-nitrobenzenossulfônico (3,78 g, 10,7 mmol); 5-[(R)-2-benzilamino-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona (4,620 g, 8,975 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (3,59 mL, 20,6 mmol) em acetonitrila
20 (39,2 mL) foi aquecida a 65 °C de um dia para o outro. Após o resfriamento da mistura reacional até a temperatura ambiente, EtOAc (20 mL) foi adicionado e esta mistura foi lavada com salmoura (20 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão
25 reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (EtOAc 0 a 30% em hexanos) para produzir o composto título (3,0 g, 50% de rendimento) como um óleo amarelo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,94 min; m/z 664,4 [M+H]⁺.

30 Exemplo 59

Preparação de 5-[(R)-2-{[2-(4-aminofenil)etil]benzilamino}-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

Uma mistura de 5-[(R)-2-{benzil-[2-(4-nitrofenil)etil]amino}-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona (3,00 g, 4,52 mmol); cloreto de ferro (2,52 g, 45,2 mmol) e ferro (II) tetraidratado (0,18 g, 0,90 mmol) em EtOH (27,3 mL) e AcOH (9,09 mL) foi agitada a 80 °C de um dia para o outro. A mistura reacional foi filtrada através de um bloco de Celite, lavando com EtOAc (20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi utilizado sem qualquer purificação adicional.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,43 min; m/z 634,4 [M+H]⁺.

Exemplo 60

Preparação de éster 1-[2-({3-[4-(2-{benzil-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-amino}etil)fenilcarbamoil]fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

Uma mistura de 5-[(R)-2-{[2-(4-aminofenil)etil]benzilamino}-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona (1,27 g, 2,00 mmol); ácido 3-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)benzoico (1,00 g, 2,00 mmol); 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (0,286 g, 2,10 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,697 mL, 4,00 mmol) em DCM (5,00 mL) foi agitada durante 30 min em temperatura

ambiente. Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,575 g, 3,00 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 3 h. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (5 mL) foi adicionada e esta mistura foi extraída com DCM (2 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 10% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (1,74 g, 77% de rendimento) como um sólido amarelo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,73 min; m/z 1117,8 [M⁺].

Exemplo 61

Preparação do Éster 1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]-etil}fenilcarbamoil)fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

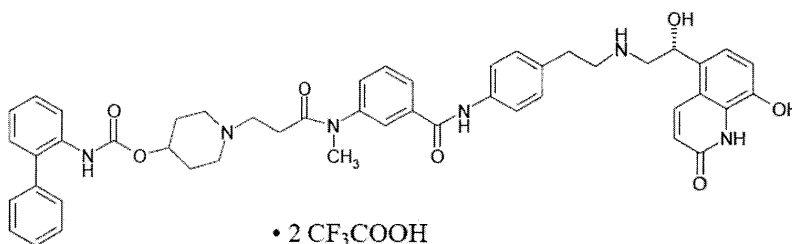
Uma solução de éster 1-[2-({3-[4-(2-{benzil-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-amino}etil)fenilcarbamoil]fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (1,74 g, 1,56 mmol) em EtOH (12,2 mL) e AcOH (0,122 mL) foi esguichada com nitrogênio durante 3 min. Paládio em carbono (10%, ~ 50% de água, 0,18 g) foi adicionado e a mistura reacional foi esguichada com hidrogênio durante 4 min. A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (balão) de um dia para o outro e, a seguir, foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0 a 15% de MeOH em DCM) para produzir o

composto título (1,11 g, 76% de rendimento), como um líquido espesso acastanhada.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,46 min; m/z 937,6 [M+H]⁺.

Exemplo 62

5 **Preparação de difluoracetato do éster 1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)-fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Composto I-34)**



10

Uma solução de éster 1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]-

etil}fenilcarbamoil)fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (estimado em ~ 1,56 mmol) e trifluoreto de trietilamina (299 µL, 1,84 mmol) em DCM (3,06 mL)

foi submetida ao microondas (300 watts) a 80° C durante 10 min. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC (Método 10-50) para produzir o composto título (280 mg, 17%) como um sólido branco.

LC-MS (Método 10-90): Rt 1,98 min; m/z 823,4 [M+H]⁺.

Exemplo 63

25 **Preparação de [3-(2-oxopropil)fenil]acetonitrila**

Uma solução agitada de 30bromofenilacetonitrila (10,0 g, 51,0 mmol), metóxido de tributilestano (17,6 mL, 61,2 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (500 mg, 0,5 mmol), acetato de isopropenila (6,74 mL, 61,2 mmol) e 2-
 5 dicicloexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenila (800 mg, 2 mmol) em tolueno (100 mL, degaseificado) foi aquecida a 100 °C sob atmosfera de nitrogênio durante 6 h. A mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente e EtOAc (30 mL) foi adicionado. Uma solução de fluoreto de potássio
 10 (10 g, 200 mmol) em água (52 mL) foi então adicionada e a mistura resultante foi agitada de um dia para o outro. Salmoura foi adicionada e a mistura foi filtrada através de um bloco de Celite. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada (tampão de
 15 algodão) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0 a 30% de EtOAc em hexanos) para produzir o composto título (6,1 g, 69% de rendimento) como um óleo marrom.

RMN ¹H (CD₃OD) δ 7,32 (t, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,19 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 3,85 (s, 2H); 3,77 (s, 2H); 2,14 (s, 3H).

Exemplo 64

Preparação de sal de cloridrato de {3-[(*R*)-2-[(*R*)-1-feniletilamino]propil]fenil}acetonitrila

25 A uma solução agitada de [3-(2-oxopropil)fenil]acetonitrila (2,00 g, 11,5 mmol) e (*R*)-1-feniletilamina (1,52 mL, 11,9 mmol) em DCM (50,0 mL) foi adicionado triacetoxiborodireto de sódio (7,59 g, 35,8 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura
 30 ambiente de um dia para o outro. Hidróxido de sódio aquoso

(1 M, 10 mL) e bicarbonato de sódio saturado aquoso (20 mL) foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi
 5 parcialmente purificado por cromatografia de sílica gel (0 a 5% de MeOH em DCM). O material resultante foi dissolvido em MeOH e cloreto de acetila (0,5 mL) foi adicionado. Esta mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em MeOH (15 mL). Éter diisopropílico (30 mL)
 10 foi adicionado lentamente para formar uma segunda camada em cima da solução. Depois de ficar em temperatura ambiente, o composto título (2,0 g, rendimento de 55%) precipitado foi coletado por filtração.

RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,53-7,51 (m, 5H); 7,32 (t, 1H); 7,24
 . 15 (t, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 4,64-4,59 (m, 1H); 3,21-3,16 (m, 2H); 1,70 (d, 3H); 1,17 (d, 3H).

Exemplo 65

Preparação de {(R)-2-[3-(2-aminoetil)fenil]-1-metiletil}-(R)-1-feniletil)amina

20 À uma solução agitada de sal de cloridrato de {3-[(R)-2-((R)-1-feniletilamino)propil]fenil}acetonitrila (2,00 g, 6,35 mmol) e cloreto de cobalto (II) hexaidratado (4,27 g, 18,0 mmol) em MeOH (40,0 mL) a 0 °C foi adicionado tetraidroborato de sódio (2,72 g, 71,8 mmol) em porções (a
 25 reação foi exotérmica). A mistura reacional foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente e, a seguir, ácido clorídrico aquoso concentrado foi adicionado e a agitação continuou até que sólido que se formou foi quebrado. A mistura foi então alcalinizada pela adição de hidróxido de
 30 sódio aquoso (1 M). Esta mistura foi filtrada e o filtrado

foi extraído com DCM (50 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título que foi usado como tal na reação seguinte sem purificação adicional.

5 LC-MS (Método 10-90): Rt 0,938 min; m/z 283,6 [M+H]⁺.

Alternativamente, essa redução pode ser realizada usando hidreto de alumínio e lítio e cloreto de cobalto (II) hexaidratado em THF.

Exemplo 66

10 **Preparação do éster terc-butílico do ácido (2-{3-[(R)-2-((R)-1-feniletilamino)propil]fenil}etil)carbâmico**

Uma solução de {(R)-2-[3-(2-aminoetil)fenil]-1-metiletil}-((R)-1-feniletil)amina (ca. 6,35 mmol), di-terc-butildicarbonato (1,41 g, 6,46 mmol) e N,N-
 15 diisopropiletilamina (1,50 mL, 8,62 mmol) em DCM (20,0 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante cerca de 72 h. Bicarbonato de sódio saturado aquoso (20 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com DCM (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de
 20 sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (0 a 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (1,24 g, 51% de rendimento, 2 etapas) como um óleo incolor.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,42 min; m/z 383,2 [M+H]⁺.

25 **Exemplo 67**

Preparação do éster terc-butílico do ácido {2-[3-((R)-2-aminopropil)fenil]etil}carbâmico

Uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido (2-{3-[(R)-2-((R)-1-feniletilamino)propil]fenil}etil)-
 30 carbâmico (1,54 g, 4,02 mmol), hidróxido de paládio em

carbono (10% em peso, ~ 50% de água, 2,24 g, 0,805 mmol) e formiato de amônio (1,27 g, 20,1 mmol) em EtOH (50,0 mL) foi aquecida gradualmente até 50 °C e, em seguida, agitada a 50 °C durante 1,5 h. A mistura reacional foi filtrada
5 através de um bloco de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi usado sem purificação adicional.

LC-MS (Método 10-90): Rt 1,91 min; m/z 279,4 [M+H]⁺.

Exemplo 68

10 **Preparação do éster terc-butílico do ácido [2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etilamino]propil}fenil)etil]carbâmico**
o

15 Uma solução agitada de 8-benzilóxi-5-[(R)-2-bromo-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-1H-quinolin-2-ona (3,14 g, 6,43 mmol); éster terc-butílico do ácido {2-[3-((R)-2-aminopropil)-fenil]etil}carbâmico (1,79 g, 6,43 mmol) e trietilamina (1,08 mL, 7,72 mmol) em DMF (21,0 mL) foi
20 submetida ao microondas (300 watts) a 80 °C durante 15 h. Bicarbonato de sódio aquoso saturado (10 mL) foi adicionado e a mistura resultante foi extraída com DCM (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O
25 resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (0 a 5% de MOH em DCM) para produzir o composto título (2,8 g, 63% de rendimento) como um sólido branco-sujo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,97 min; m/z 686,4 [M+H]⁺.

Exemplo 69

Preparação de 5-[(R)-2-{(R)-2-[3-(2-aminoetil)fenil]-1-metiletilamino}-1-(terc-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona

Uma solução de éster terc-butílico do ácido [2-(3-
5 { (R)-2-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-
2-(terc-butildimetilsilanilóxi)etilamino]propil}fenil)etil]carbâmico
o (2,8 g) em ácido trifluoracético 20% em DCM foi agitada
em temperatura ambiente durante 3 h. A solução de
10 bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada para
neutralizar o TFA e as camadas foram separadas. A camada
orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e
concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto
título, que foi usado sem purificação adicional.

15 LC-MS (Método 10-90): Rt 1,91 min; m/z 586,4 [M+H]⁺.

Exemplo 70

Preparação de (4-formilaminofenil)acetato de metila

Uma solução de anidrido acético (14,3 mL, 151 mmol) e
ácido fórmico (22,8 mL, 605 mmol) foi agitada em
20 temperatura ambiente durante 1 h. (4-aminofenil)acetato de
metila (5,00 g, 30,3 mmol) foi adicionado e a mistura
resultante foi agitada de um dia para o outro. Bicarbonato
de sódio aquoso saturado (10 mL) foi adicionado e a mistura
resultante foi extraída com DCM (2 x 10 mL). As camadas
25 orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio,
filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir
o composto título (4,31 g) como um óleo amarelo, que foi
utilizado na reação seguinte sem purificação adicional.

LC-MS (Método 10-90): Rt 1,57 min; m/z 194,4 [M+H]⁺.

30 **Exemplo 71**

Preparação de (4-metilaminofenil)acetato de metila

A uma solução agitada de (4-formilaminoenil)acetato de metila (4,31 g) em THF (20,0 mL) a 0 °C foi adicionado lentamente dimetilssulfeto borano (8,61 mL, 90,8 mmol). A
 5 mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro e, em seguida, resfriada até 0 °C. MeOH (15 mL) foi adicionado com cautela e a mistura resultante foi agitada durante 3 h. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título (4,0 g, rendimento
 10 de 73%, 2 etapas), como um óleo límpido.

LC-MS (Método 10-90): Rt 0,67 min; m/z 180,2 [M+H]⁺.

Exemplo 72

Preparação do éster metílico do ácido [4-(acriloilmetilamino)fenil]acético

. 15 A uma solução de (4-metilaminofenil)acetato de metila (4,00 g, 22,3 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (7,78 mL, 44,6 mmol) em DCM (20,0 mL) a 0 °C foi lentamente adicionado cloreto de 2-propenoila (2,18 mL, 26,8 mmol). A
 mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente
 20 durante 2 horas e, a seguir, bicarbonato de sódio saturado aquoso (20,0 mL) foi adicionado. Esta mistura foi extraída com DCM (10 mL) e a camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto título, que foi utilizado na reação
 25 seguinte sem purificação adicional.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,20 min; m/z 234,0 [M+H]⁺.

Exemplo 73

Preparação do éster metílico do ácido [4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}-
 30 metilamino)fenil]acético

Uma solução agitada de éster metílico do ácido [4-(acrilóilmetilamino)fenil]acético (~ 22,3 mmol) e éster piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (6,61 g, 22,3 mmol) em EtOH (15,0 mL) foi aquecida em refluxo de um dia para o outro. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (0 a 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (8,41 g, 71% de rendimento, 2 etapas) como um sólido marrom pegajoso.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,36 min; m/z 530,6 [M+H]⁺.

Exemplo 74

Preparação do ácido [4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}-metilamino)fenil]acético

Uma solução agitada de éster metílico do ácido [4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}-metilamino)fenil]acético (8,00 g, 15,1 mmol) e hidróxido de lítio (1,81 g, 75,5 mmol) em acetonitrila (20,0 mL) e água (20,0 mL) foi aquecida a 60 °C durante 3 h. O pH da mistura reacional foi ajustado até pH 5 com ácido clorídrico aquoso (1 M) e a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (0 a 20% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (6,7 g, 86% de rendimento) como um sólido branco sujo.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,17 min; m/z 516,4 [M+H]⁺.

Exemplo 75

Preparação do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(terc-

butildimetilsilanilóxi)-

etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]metil}fenil)-

metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

- 5 Uma mistura de 5-[(R)-2-{(R)-2-[3-(2-aminoetil)fenil]-1-metiletilamino}-1-(*terc*-butildimetilsilanilóxi)etil]-8-benzilóxi-1H-quinolin-2-ona (0,586 g, 1,00 mmol); ácido [4-({3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilóxi)piperidin-1-il]propionil}metilamino)-fenil]acético (0,516 g, 1,00
10 mmol); triflato de 2-cloropiridínio em resina Wang (reagente Mukaiyama suportado em polímero) (1,19 mmol/g de carregamento; 1,68 g, 2,00 mmol); e *N,N*-diisopropiletilamina (522 µL, 3,00 mmol) em DCM (5,00 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro.
- 15 A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (0 a 5% de MeOH em DCM) para produzir o composto título (412 mg, 38% de rendimento) como um óleo branco sujo.

- 20 LC-MS (Método 10-90): Rt 2,65 min; m/z 1083,8 [M+H]⁺.

Exemplo 76

Preparação do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(*terc*-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]-

- 25 propil}fenil)etilcarbamoil]metil}-

fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico

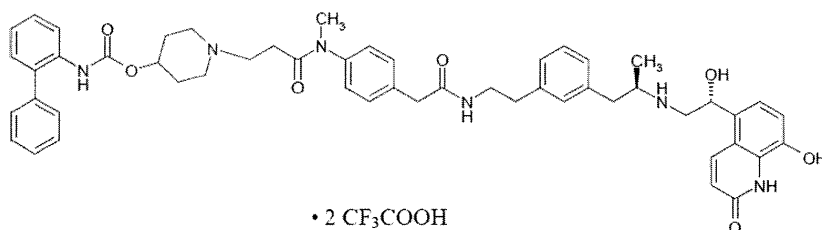
- Nitrogênio seco foi borbulhado em uma solução agitada de éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-(8-benzilóxi-2-oxo-
30 1,2-diidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsilanilóxi)-

etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]-
 metil}fenil)etilcarbamoil]etil}-piperidin-4-ílico do ácido
 bifenil-2-ilcarbâmico (0,704 g, 0,650 mmol) em EtOH (5,00
 mL) durante 3 min e, a seguir, paládio em carbono (10% em
 5 peso, ~ 50% de água; 0,289 g, 0,130 mmol) foi adicionado.
 Hidrogênio foi borbulhado na mistura reacional durante 3
 min e, a seguir, a mistura foi agitada sob atmosfera de
 hidrogênio (balão) durante 1 h. A mistura reacional foi
 filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida
 10 para produzir o composto título, que foi usado sem
 purificação adicional na reação seguinte.

LC-MS (Método 10-90): Rt 2,49 min; m/z 994,0 [M+H]⁺.

Exemplo 77

Preparação do sal do ácido ditrifluoracético do éster
 15 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-
 1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)-
 etilcarbamoil]metil}fenil)etilcarbamoil]etil}piperidin-4-
 ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (Composto I-86)

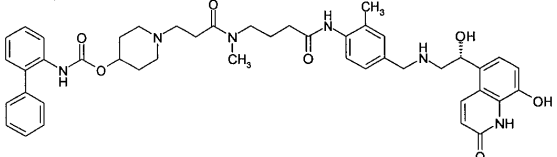


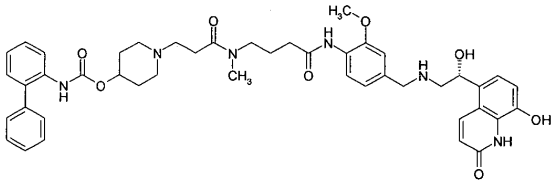
20 Uma solução de éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-
 (terc-butildimetilsilanilóxi)-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-
 diidroquinolin-5-il)etilamino]-
 propil}fenil)etilcarbamoil]metil}fenil)etilcarbamoil]etil}
 piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico (~ 0,65
 25 mmol) e trifluoreto de trietilamina (184 µL, 1,13 mmol) em
 DCM (3,00 mL) foi submetida ao micro-ondas (300 watts) a 80

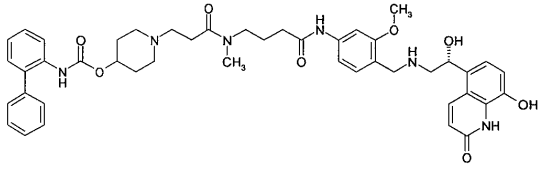
°C durante 10 min. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por HPLC (Método 10-50) para produzir o composto título (24,7 mg, 4% de rendimento, 2 etapas) como um sólido branco.

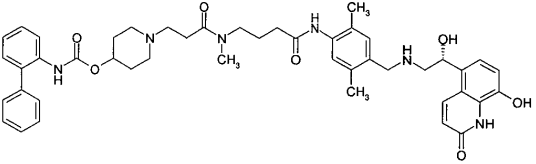
5 LC-MS (Método 10-90): Rt 1,78 min; m/z 879,8 [M+H]⁺.

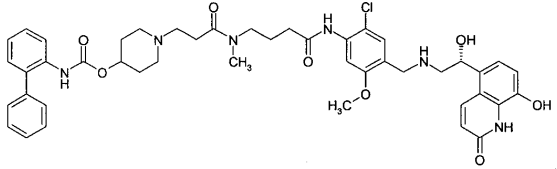
Através da modificação dos materiais de partida utilizados nos exemplos anteriores ou usando procedimentos semelhantes, os compostos apresentados na Tabela II foram preparados:

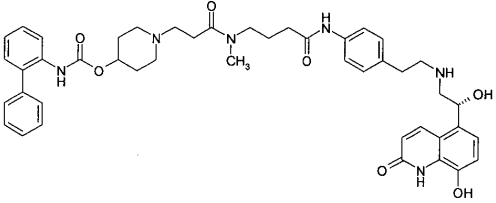
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
78	I- 2	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metilfenilcarbamoil)-propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	39 mg Rt 2,94 min; m/z 789,6

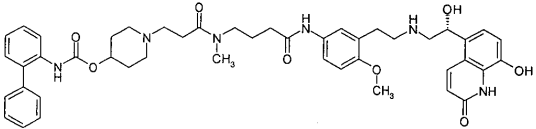
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
79	I- 3	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metoxifenilcarbamoil)-propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	14 mg Rt 2,90 min; m/z 805,8

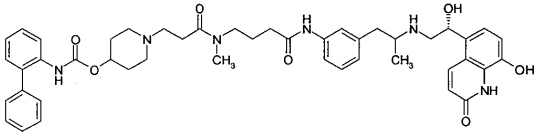
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
80	I-4	 • 2 CF₃COOH sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-3-metoxifenilcarbamoil)-propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	9 mg Rt 3,18 min; m/z 805,6

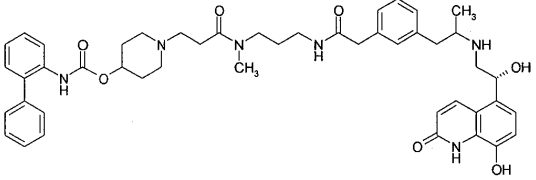
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
81	I-5	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2,5-dimetilfenilcarbamoil)-propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	50 mg Rt 2,20 min; m/z 803,6

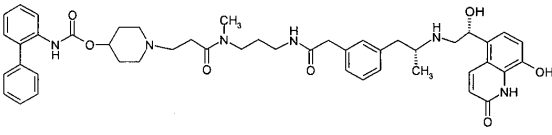
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
82	I- 6	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [3-(2-cloro-4-{ [(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-5-metoxifenilcarbamoil)-propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	20 mg Rt 2,15 min; m/z 839,6

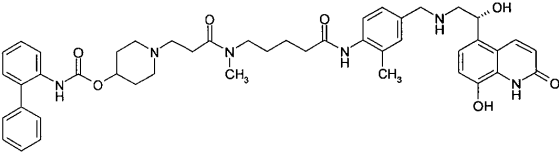
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
83	I- 8	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [3-(4-{2-[(R) -2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-fenilcarbamoil)propil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	144 mg Rt 2,77 min; m/z 789,6

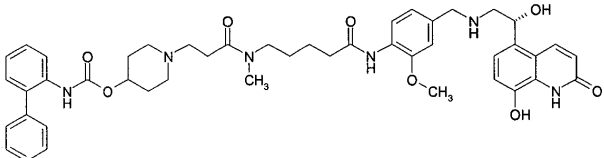
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
84	I- 9	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-4-metoxifenilcarbamoil)-propil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	29 mg Rt 2,81 min; m/z 819,6

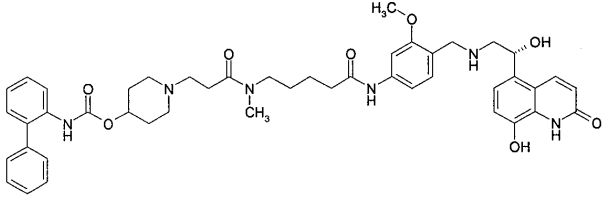
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
85	I- 10	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}-fenilcarbamoil)propil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	38 mg Rt 2,93 min; m/z 803,6

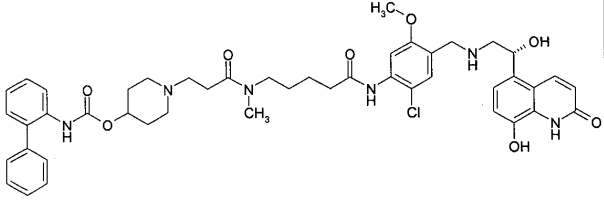
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
86	I-11	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[2-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]propil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	35 mg Rt 2,95 min; m/z 817,8

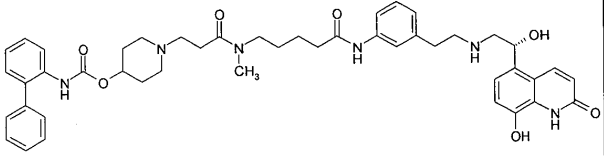
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
87	I- 12	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]propil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 2,23 min; m/z 817,6

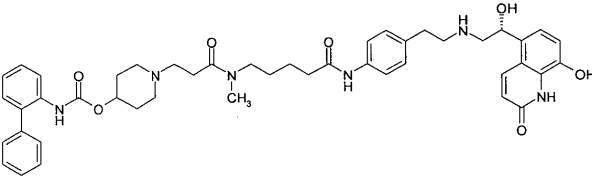
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
88	I- 15	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2-metilfenilcarbamoil)butil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	43 mg Rt 2,81 min; m/z 803,6

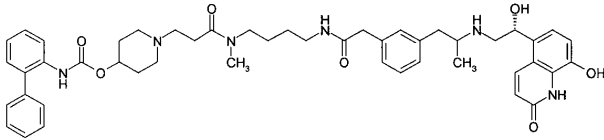
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
89	I- 16	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2-metoxifenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 2,18 min; m/z 819,8

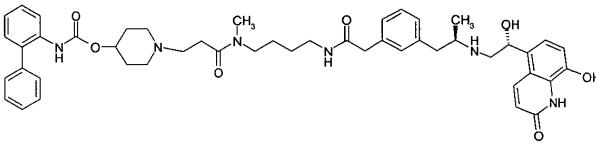
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
90	I- 17	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-3-metoxifenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	85 mg Rt 2,18 min; m/z 819,8

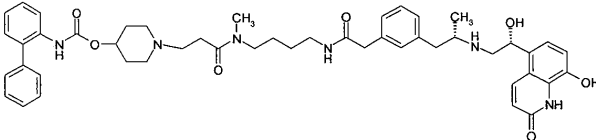
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
91	I- 19	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[4-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	30 mg Rt 3,52 min; m/z 853,4

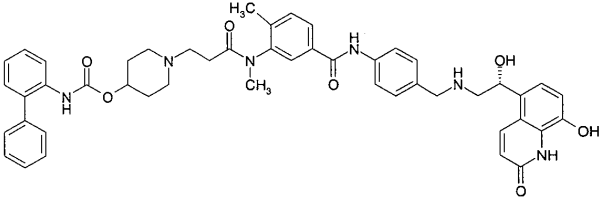
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
92	I- 20	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[4-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenilcarbamoil)butil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	53 mg Rt 2,84 min; m/z 803,6

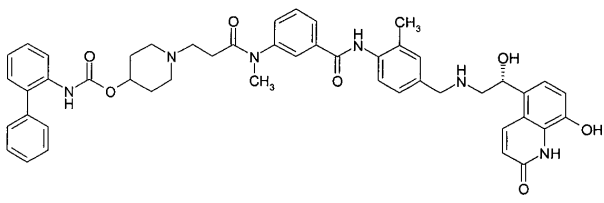
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
93	I- 21	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[4-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenilcarbamoil)butil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	46 mg Rt 2,82 min; m/z 803,6

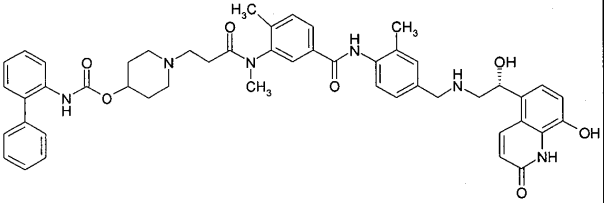
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
94	I- 22	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[2-(3-{2-[(R) -2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]butil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	25 mg Rt 2,95 min; m/z 831,8

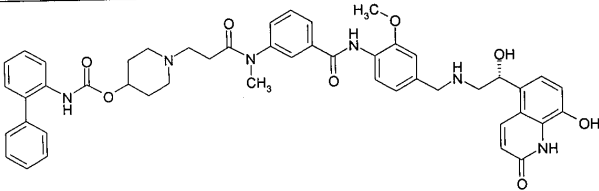
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
95	I- 23	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[2-(3-{(R)-2-[(R)-2- hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2- dihidroquinolin-5- il)etilamino]propil}fenil)acetilamino] butil}metil-carbamoyl)etil]piperidin- 4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 2,26 min; m/z 831,6

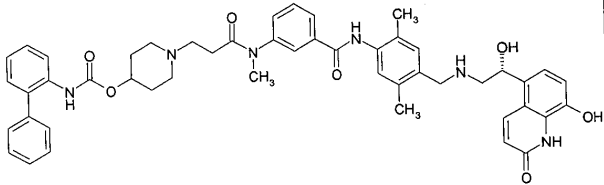
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
96	I- 24	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenil)acetilamino]butil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	4 mg Rt 4,34 min; m/z 831,4

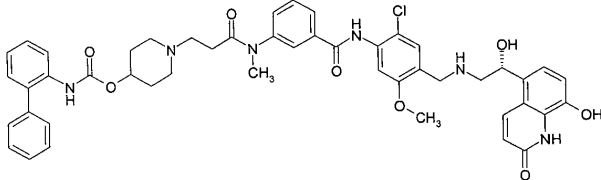
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
97	I- 26	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [5-(4-{ [(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	21 mg Rt 2,78 min; m/z na

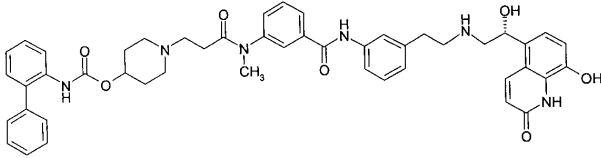
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
98	I- 27	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2-metilfenilcarbamoil)fenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	92 mg Rt 2,66 min; m/z 823,6

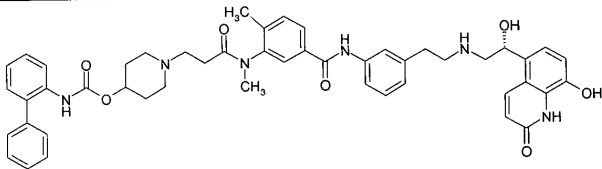
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
99	I- 28	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [5-(4-{ [(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2-metilfenilcarbamoil)-2-metilfenil]metilcarbamoil}etil)piperid in-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	37 mg Rt 3,07 min; m/z 837,5

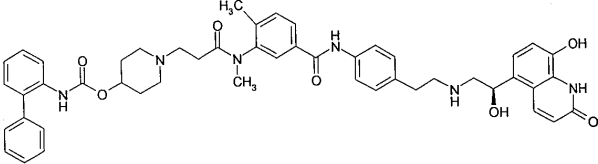
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 0	I- 29	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2-metoxifenilcarbamoil)-fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	28 mg Rt 2,76 min; m/z 839,4

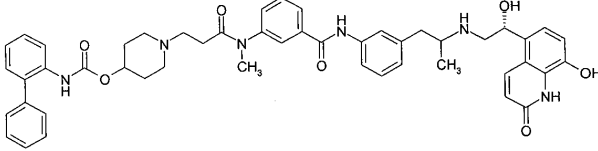
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 1	I- 30	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2,5-dimetilfenilcarbamoil)-fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	29 mg Rt 3,51 min; m/z 837,5

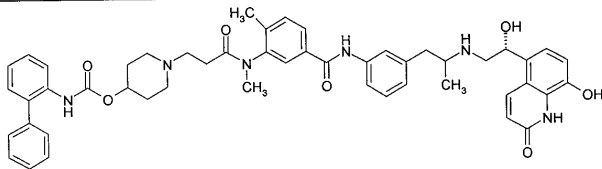
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 2	I- 31	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido 1-(2-{[3-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)-fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	45 mg Rt 3,42 min; m/z 873,6

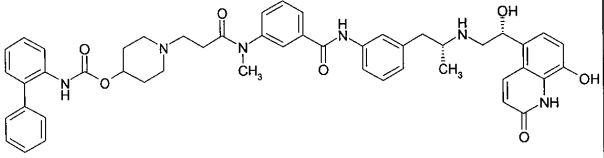
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 3	I- 32	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	31 mg Rt 2,92 min; m/z 823,5

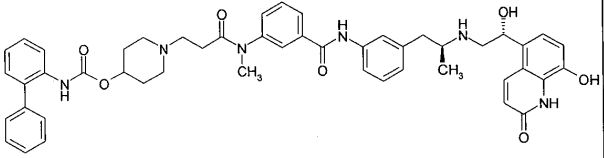
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 4	I- 33	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	48 mg Rt 3,21 min; m/z 837,5

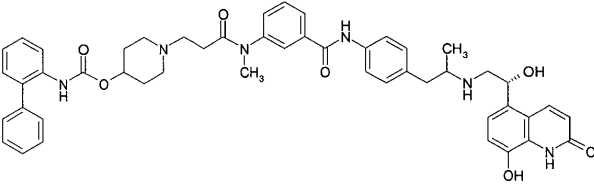
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 5	I- 34	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	56 mg Rt 3,15 min; m/z 837,4

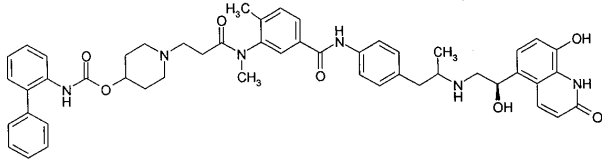
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 6	I- 36	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	20 mg Rt 3,16 min; m/z 837,4

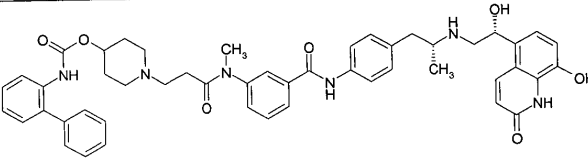
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 7	I- 37	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	13 mg Rt 3,10 min; m/z 851,6

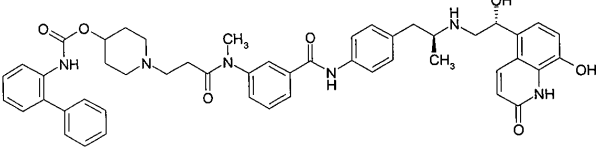
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 8	I- 38	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [3-(3-{ (R)-2- [(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il) - etilamino]propil}fenilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 4,15 min; m/z 837,5

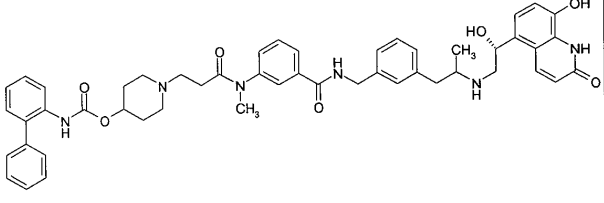
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
10 9	I- 39	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	28 mg Rt 2,12 min; m/z 837,8

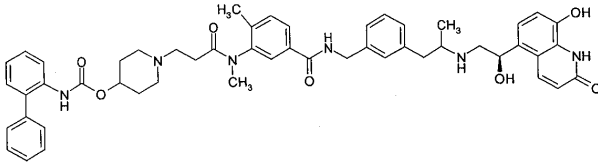
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 0	I- 40	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	7 mg Rt 3,06 min; m/z 837,5

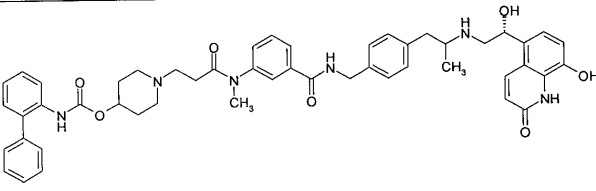
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 1	I- 41	 • 2 CF₃COOH Éster 1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenilcarbamoil)-2-metilfenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	13 mg Rt 3,26 min; m/z 851,3

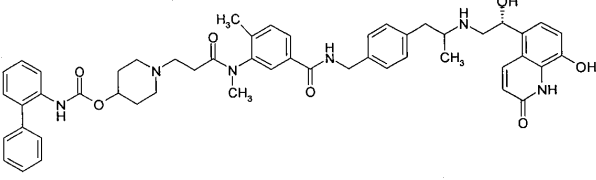
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 2	I- 42	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [3-(4-{ (R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il) - etilamino]propil}fenilcarbamoil) fenil] metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 3,64 min; m/z 837,6

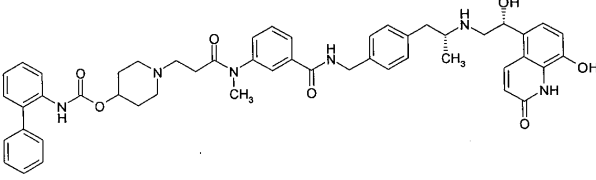
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 3	I- 43	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [3-(4-{ (S)-2-[(R)-2- hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2- diidroquinolin-5-il)- etilamino]propil}fenilcarbamoil)fenil] metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	39 mg Rt 3,51 min; m/z 837,5

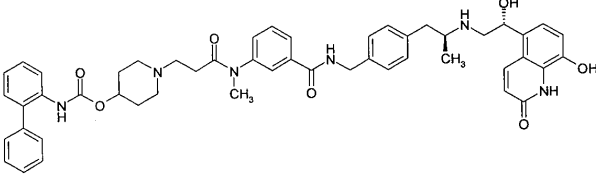
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 4	I- 44	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}benzilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	11 mg Rt 3,20 min; m/z 851,5

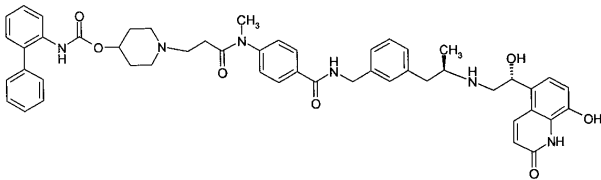
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 5	I- 45	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[5-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}benzilcarbamoil)-2-metilfenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 3,20 min; m/z 865,5

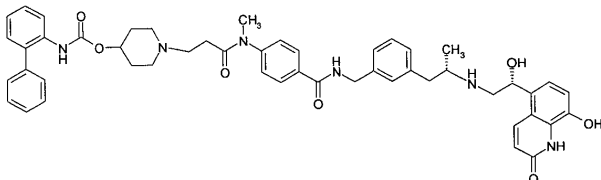
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 6	I- 46	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}benzilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	6 mg Rt 3,11 min; m/z 851,6

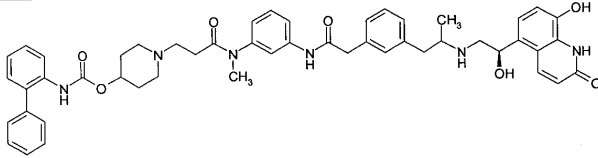
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 7	I- 47	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[5-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}benzilcarbamoil)-2-metilfenil]-metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	19 mg Rt 3,30 min; m/z 865,7

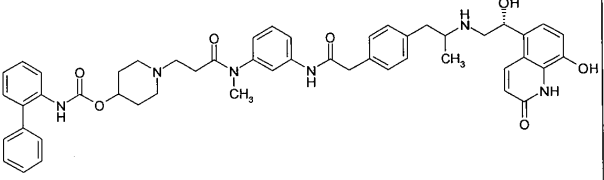
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 8	I- 48	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [3-(4-{ (R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il) - etilamino]propil}benzilcarbamoil) fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	41 mg Rt 3,47 min; m/z 851,5

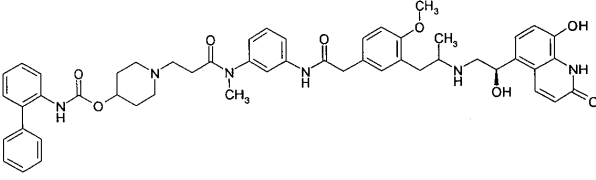
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
11 9	I- 49	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[3-(4-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}benzilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	108 mg Rt 3,58 min; m/z 851,6

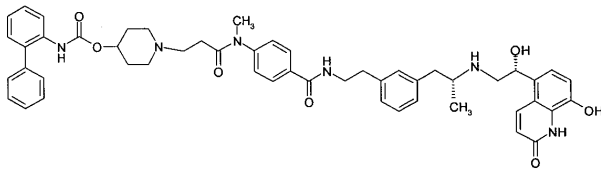
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 0	I- 50	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{ [4- (3- { (R) -2- [(R) -2- hidróxi-2- (8-hidróxi-2-oxo-1,2- diidroquinolin-5-il) - etilamino]propil }benzilcarbamoil) fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4- ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	6 mg Rt 2,35 min; m/z 851,4

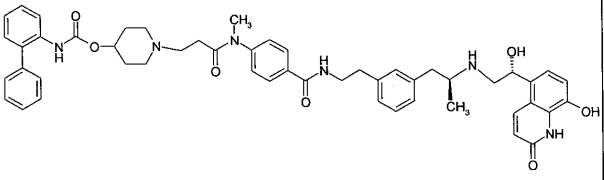
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 1	I- 51	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-(2-{[4-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}benzilcarbamoil)fenil]metil-carbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	6 mg Rt 2,33 min; m/z 851,4

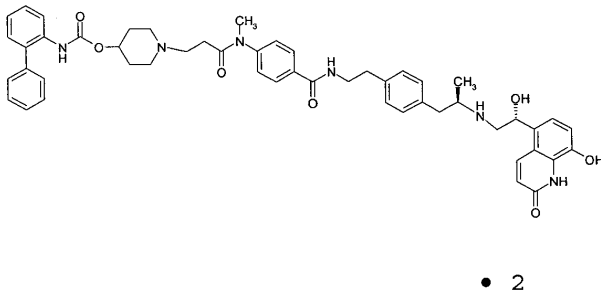
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 2	I- 52	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[2-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenil)acetilamino]fenil}metil-carbamoyl)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	11 mg Rt 3,31 min; m/z 851,6

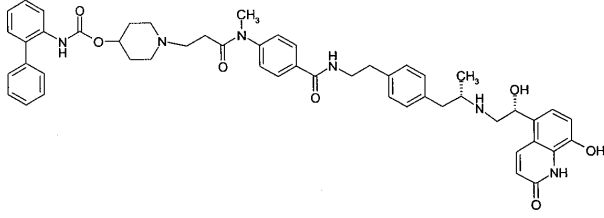
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 3	I- 53	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[2-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenil)acetilamino]fenil}metil-carbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	11 mg Rt 3,17 min; m/z 851,4

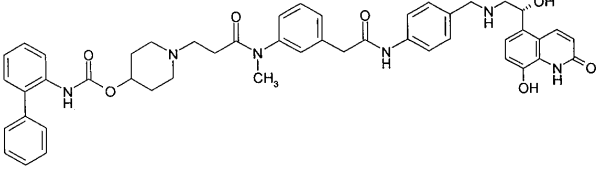
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 4	I- 54	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[2-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}-4-metoxifenil)acetilamino]-fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	15 mg Rt 3,32 min; m/z 881,6

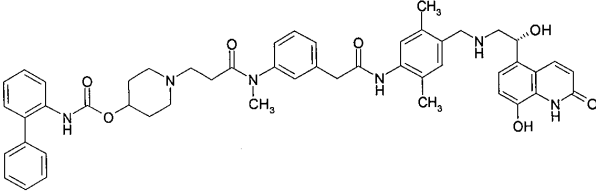
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 5	I- 55	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[2-(3-{ (R) -2-[(R) -2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	15 mg Rt 2,33 min; m/z 865,6

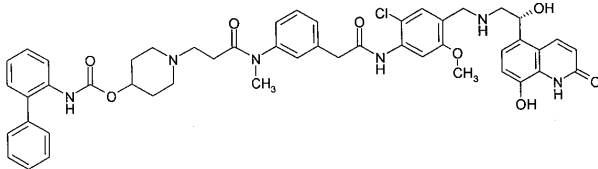
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 6	I- 56	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 4,5 min; m/z 865,6

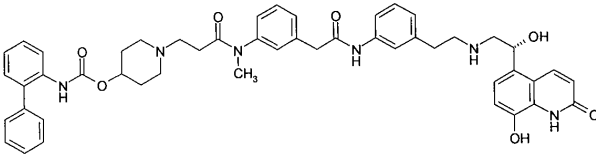
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 7	I- 57	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[2-(4-{(R)-2-[(R)-2- hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2- dihidroquinolin-5- il)etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil l]fenil}- metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	7 mg Rt 4,38 min; m/z 865,4

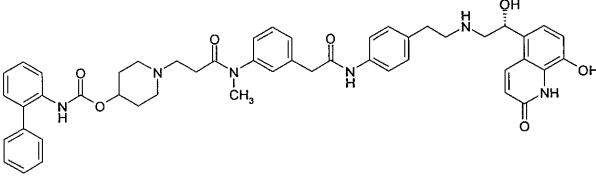
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 8	I- 58	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[2-(4-{(S)-2-[(R)-2- hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2- dihidroquinolin-5-il)- etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]f enil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4- ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	4 mg Rt 4,56 min; m/z 865,5

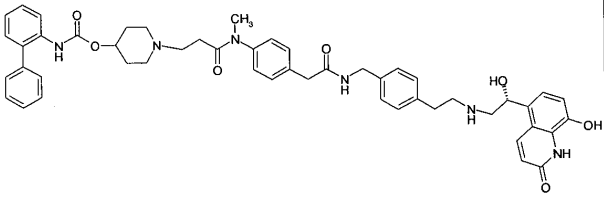
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
12 9	I- 59	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}fenilcarbamoil)metil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	65 mg Rt 2,02 min; m/z 823,6

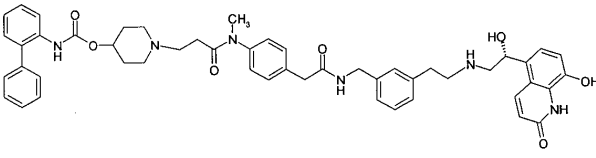
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 0	I- 60	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}-2,5-dimetilfenilcarbamoil)-metil]fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	28 mg Rt 2,05 min; m/z 851,6

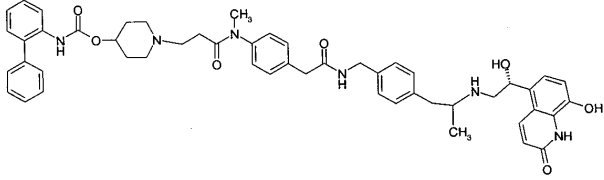
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 1	I- 61	 • 2 CF₃COOH Éster 1-[2-((3-[(2-cloro-4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)-metil]fenil)metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	41 mg Rt 2,32 min; m/z 887,6

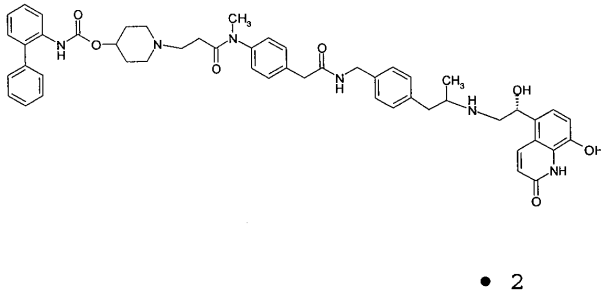
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 2	I- 62	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-((3-[(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenilcarbamoil)metil]fenil)-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	42 mg Rt 2,05 min; m/z 837,4

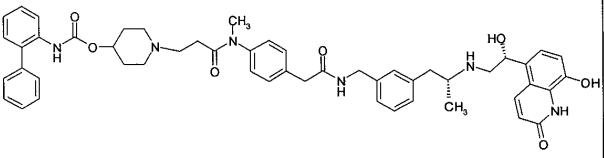
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 3	I- 63	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({3-[(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenilcarbamoil)metil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	34 mg Rt 2,02 min; m/z 837,4

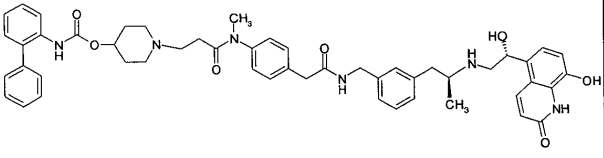
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 4	I- 64	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}benzilcarbamoil)metil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	na Rt 2,29 min; m/z 851,6

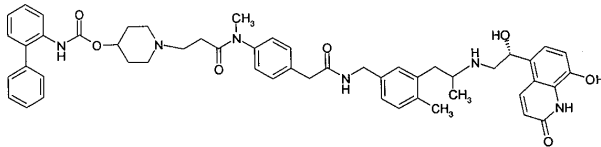
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 5	I- 65	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}benzilcarbamoil)metil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 2,33 min; m/z 851,6

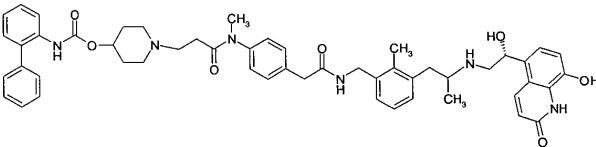
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 6	I- 66	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}benzilcarbamoil)metil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	na Rt 3,57 min; m/z 865,7⁻

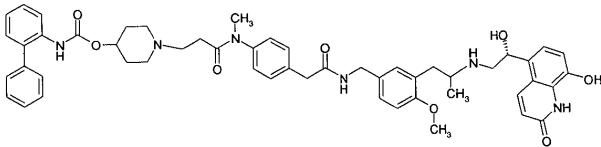
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 7	I- 67	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(4-{2-[(R)-2-hidróxi- 2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin- 5-il)- etilamino]propil}benzilcarbamoil)metil]fenil}-metilcarbamoil)etil]piperidin- 4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	15 mg Rt 3,70 min; m/z 865,4

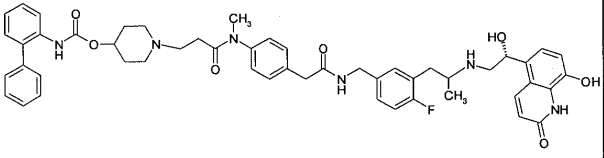
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 8	I- 68	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(3-{(R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}benzilcarbamoil)metil]-fenil}etilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	7 mg Rt 4,41 min; m/z 865,6

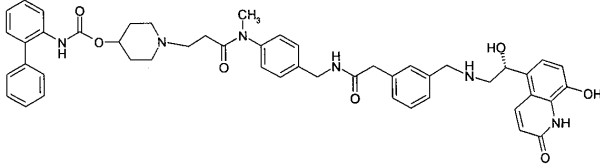
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
13 9	I- 69	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}benzilcarbamoil)metil]-fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	7 mg Rt 4,50 min; m/z 865,6

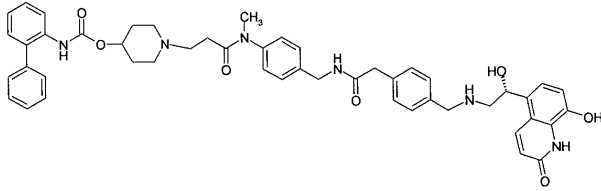
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 0	I- 70	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-((4-[(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}-4-metilbenzilcarbamoil)metil]-fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	2 mg Rt 4,14 min; m/z 879,6

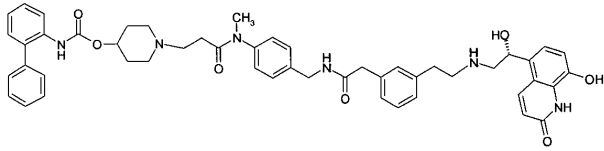
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 1	I- 71	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}-2-metilbenzilcarbamoil)metil]-fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 2,37 min; m/z 879,6

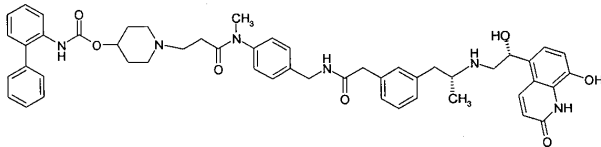
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 2	I- 72	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}-4-metoxibenzilcarbamoil)-metil]fenil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	2 mg Rt 4,24 min; m/z 895,7

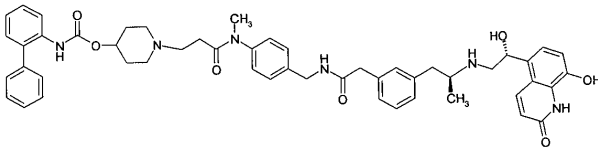
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 3	I- 73	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-[2-({4-[(4-flúor-3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}-benzilcarbamoil)metil]fenil}metilcarbamoil)-etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	3 mg Rt 4,14 min; m/z 883,6

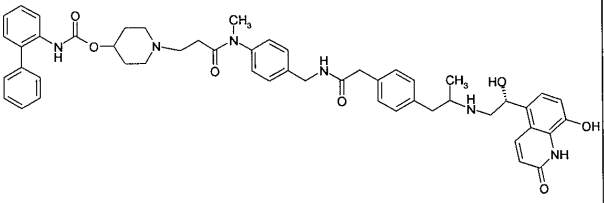
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 4	I- 74	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}fenil)acetilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil)etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	15 mg Rt 3,23 min; m/z 837,5

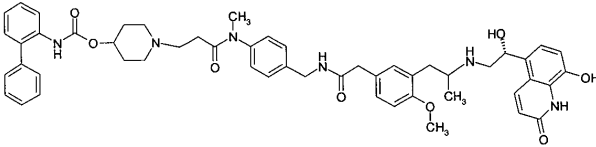
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 5	I- 75	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}fenil)acetilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 3,63 min; m/z 837,5

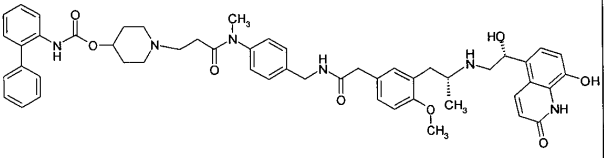
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 6	I- 76	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]etil}fenil)acetilamino]metil}fenil)-metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	0,6 mg Rt 3,56 min; m/z 851,4

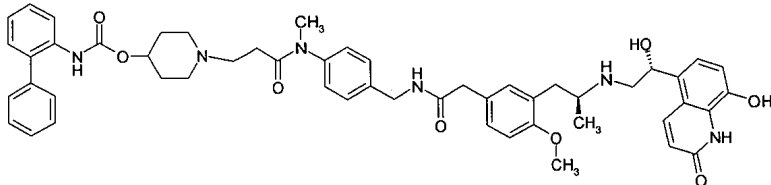
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 8	I- 78	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 3,73 min; m/z 865,5

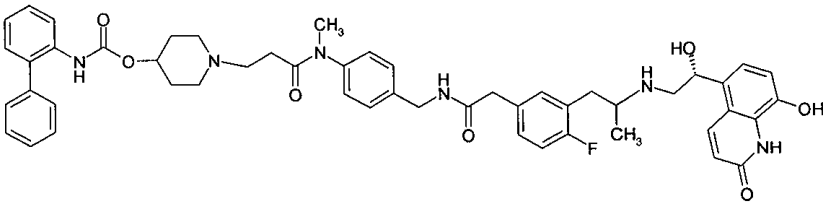
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
14 9	I- 79	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 3,50 min; m/z 865,5

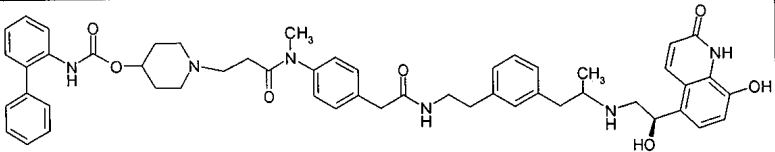
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
150	I-80	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenil)acetilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg

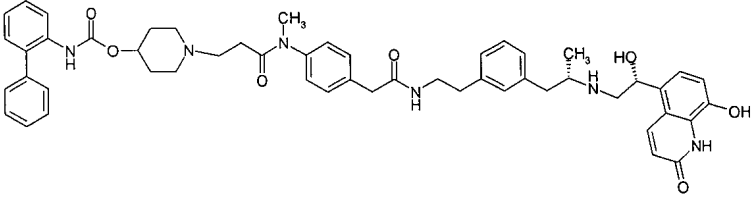
Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 1	I- 81	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}-4-metoxifenil)acetilamino]-metil}fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 3,78 min; m/z 895,5

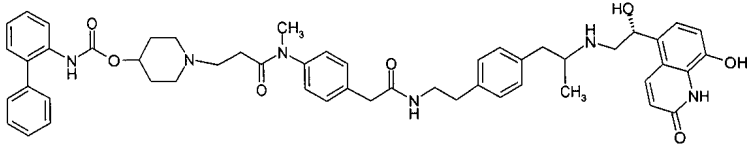
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 2	I- 82	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}-4-metoxifenil)acetilamino]-metil}fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	10 mg Rt 3,78 min; m/z 895,6

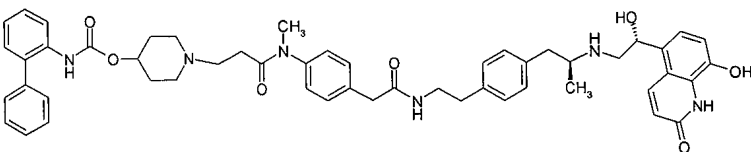
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 3	I- 83	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{ [2- (3-{ (S)-2- [(R)-2-hidróxi-2- (8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}-4-metoxifenil)acetilamino]-metil}fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 3,02 min; m/z 895,6

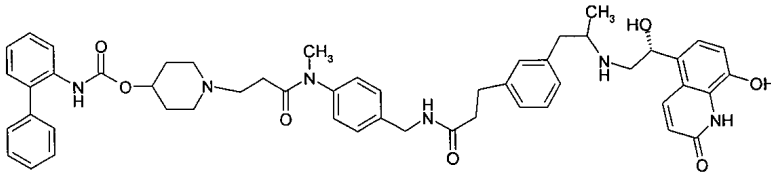
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 4	I- 84	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(4-flúor-3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]metil}fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	15 mg Rt 3,50 min; m/z 883,6

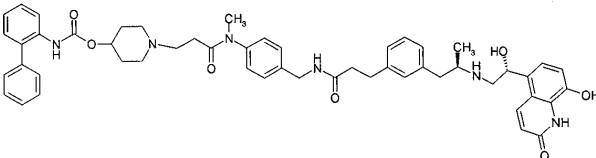
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 5	I- 85	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{ [2-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	7 mg Rt 3,05 min; m/z 879,8

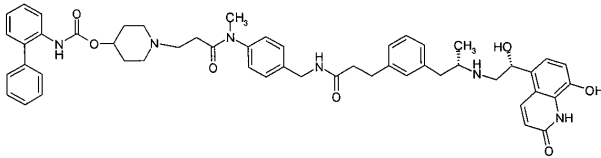
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 6	I- 86	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]-propil}-fenil)etilcarbamoil]-metil}fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	5 mg Rt 4,45 min; m/z 879,6

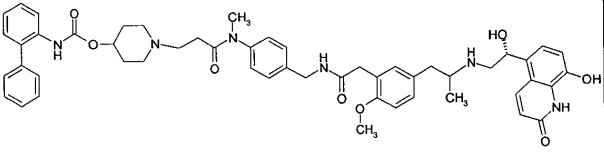
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 7	I- 88	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{ [2- (4-{2- [(R)-2- hidróxi-2- (8-hidróxi-2-oxo-1,2- diidroquinolin-5-il)- etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]m etil}- fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4- ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	7 mg Rt 3,03 min; m/z 879,6

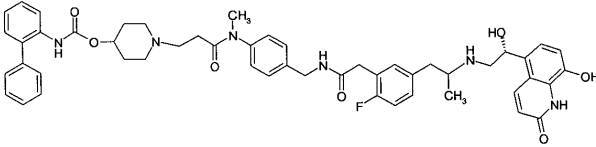
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
15 8	I- 89	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[4-{[2-(4-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	8 mg Rt 4,53 min; m/z 879,5

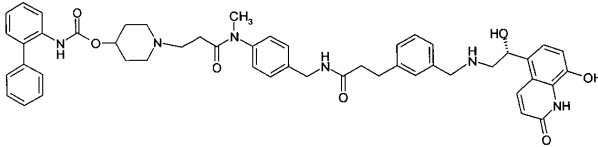
Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
16 0	I- 91	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[3-(3-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}fenil)propionilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	20 mg Rt 3,61 min; m/z 879,6

Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
16 1	I- 92	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[3-(3-{(R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propionilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	7 mg Rt 4,52 min; m/z 879,7

Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
16 2	I- 93	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[3-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propionilamino]metil}-fenil)metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	4 mg Rt 4,24 min; m/z 879,7

Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
16 3	I- 94	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(5-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]propil}-2-metoxifenil)acetilamino]-metil}fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	15 mg Rt 3,39 min; m/z 895,5

Ex . No .	ID No .	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
16 4	I- 95	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[2-(2-flúor-5-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidro-quinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)-acetilamino]-metil}fenil)metilcarbamoil]etil}-piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	12 mg Rt 4,10 min; m/z 883,5

Ex No	ID No	Composto	Quantidade / LC-MS ¹
16 5	I- 96	 • 2 CF₃COOH Sal do ácido ditrifluoracético do éster 1-{2-[(4-{[3-(3-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)-etilamino]metil}fenil)propionilamino]metil}etil}-fenil)metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico	3 mg Rt 4,34 min; m/z 851,4

¹Quantidade isolada (bruta ou pura) em miligramas; Rt = tempo de retenção em minutos; LC-MS: m/z observado, tipicamente [M+H]⁺; na = não disponível.

Ensaio Biológicos e Preparações

5 Exemplo A

Cultura de células e preparação de Membrana de Células Expressando os Receptores Muscarínicos M₁, M₂, M₃ e M₄ Humanos

10 Linhagens de células CHO expressando estavelmente subtipos de receptores muscarínicos hM₁, hM₂, hM₃ e hM₄

humanos clonados, respectivamente, foram cultivados até quase a confluência em meio Hams F-12 suplementado com de FBS 10% e geneticina 250 µg/mL. As células foram cultivadas em 5% de CO₂, em incubadora a 37 °C e levantadas com EDTA 2 mM em dPBS. As células foram coletadas por 5 minutos de centrifugação a 650 x g, e os péletes celulares foram armazenados congelados a -80 °C ou as membranas foram preparadas imediatamente para uso.

Para a preparação de membrana, péletes celulares foram ressuspensos em tampão de lise e homogeneizados com um rompedor de tecidos Polytron PT-2100 (Kinematica AG; 20 segundos x 2 rajadas). As membranas brutas foram centrifugadas a 40.000 x g durante 15 minutos a 4 °C. O pélete de membrana foi então ressuspensionado com tampão de ressuspensão e homogeneizado novamente com o rompedor de tecidos Polytron.

A concentração de proteína da suspensão de membrana foi determinada pelo método descrito em Lowry et al., 1951, Journal of Biochemistry, 193, 265. Todas as membranas foram armazenadas congeladas em alíquotas a -80 °C ou usadas imediatamente.

Alíquotas de membranas do receptor hM₅ preparadas foram compradas de PerkinElmer, Inc. (Wellesley, MA) e foram armazenadas a -80 °C até o uso.

25 Exemplo B

Ensaio de Ligação de Radioligante para os Receptores Muscarínicos

Ensaio de ligação de radioligante para receptores muscarínicos clonados foram realizados em placas de microtitulação de 96 poços em um volume de ensaio total de

100 μ L. As membranas das células CHO expressando estavelmente o subtipo muscarínico hM₁, hM₂, hM₃, hM₄ ou hM₅ foram diluídas em tampão de ensaio até as seguintes concentrações de proteínas alvo específicas (μ g/poço): 10 μ g para hM₁, 10-15 μ g para hM₂, 10-20 μ g para hM₃, 10-20 μ g para hM₄ e 10-12 μ g para hM₅ para receber sinais semelhantes (cpm). As membranas foram brevemente homogeneizadas utilizando um rompedor de tecidos Polytron (10 segundos) antes da adição da placa de ensaio.

Estudos de ligação de saturação para determinar os valores de K_D do radioligante foram realizados utilizando metilcloreto de L-[N-metil-³H]escopolamina ([³H]-NMS) (TRK666, 84,0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Inglaterra) em concentrações variando de 0,001 nM até 20 nM.

Ensaios de deslocamento para determinação dos valores de K_i dos compostos de teste foram realizados com [³H]-NMS em 1 nM e onze concentrações de compostos teste diferentes. Os compostos de teste foram inicialmente dissolvidos até uma concentração de 400 μ M em tampão de diluição e, a seguir, diluídos em série 5x com tampão de diluição até concentrações variando de 10 pM até 100 μ M. A ordem de adição e os volumes adicionados às placas de ensaio foram os seguintes: 25 μ L de radioligante, 25 μ L de composto de teste diluído e 50 μ L de membranas. As placas de ensaio foram incubadas durante 6 horas a 37 °C. As reações de ligação foram encerradas terminadas por filtração rápida em placas de filtro de fibra de vidro GF/B (PerkinElmer, Inc.) pretratadas em BSA 1%. As placas de filtro foram rinsadas três vezes com tampão de lavagem (HEPES 10 mM) para remover

a radioatividade não ligada. As placas foram então secas ao ar e 50 µL de fluido de cintilação líquido Microscint-20 (PerkinElmer, Inc.) foram adicionados a cada poço. As placas foram então contados em um contador de cintilação líquido TopCount da PerkinElmer (PerkinElmer, Inc.).

Os dados de ligação foram analisados por análise de regressão não linear com o pacote de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., São Diego, CA), utilizando o modelo de competição de um sítio. Os valores de K_i para os compostos de teste foram calculados a partir dos valores de IC_{50} observados e o valor de K_D do radioligante usando a equação de Cheng-Prusoff (Cheng Y; Prusoff WH, (1973) Biochemical Pharmacology, 22(23): 3099-108). Os valores de K_i foram convertidos para os valores de pK_i para determinar a média geométrica e intervalos de confiança de 95%. Estas estatísticas resumidas foram então convertidas de volta para os valores de K_i para relatório de dados.

Neste ensaio, um valor de K_i menor significa que o composto de teste tem uma maior afinidade de ligação para o receptor. Os dados de ligação ao receptor hM_3 (K_i) para os compostos desta invenção são mostrados na Tabela III.

Exemplo C

Cultura de células e Preparação da membrana de Células Expressando os Receptores Adrenérgicos β_1 , β_2 ou β_3 Humanos

Linhagens de células embrionárias do rim humano (HEK-293) expressando estavelmente receptores adrenérgicos β_1 e β_2 humanos clonados ou linhagens de células de ovário de hamster chinês (CHO) expressando estavelmente receptores adrenérgicos β_3 humanos clonados foram cultivadas até quase a confluência em meio DMEM ou Hams F-12 média com FBS 10%

na presença de 500 µg/mL de geneticina. A monocamada de células foi levantada com EDTA 2 mM em PBS. As células foram peletizadas por centrifugação a 1.000 rpm, e os péletes celulares foram armazenados congelados a -80 °C ou
5 as membranas foram preparadas para uso imediato.

Para a preparação das membranas expressando o receptor β_1 e β_2 , os péletes celulares foram ressuspensos em tampão de lise (HEPES 10 mM/HCl, EDTA 10 mM, pH 7,4 a 4 °C) e homogeneizados usando um homogeneizador de vidro Douce de
10 ajuste cerrado (30 pulsações) em gelo.

Para as membranas expressando o receptor β_3 sensível à protease, os péletes celulares foram homogeneizados em tampão de lise (Tris 10 mM/HCl, pH 7,4) suplementado com um comprimido de "Comprimidos do Coquetel Inibidor da Protease
15 Completa com EDTA 2 mM" por 50 mL de tampão (Roche Molecular Biochemicals, Indianápolis, IN). O homogenato foi centrifugado a 20.000 x g, e o pélete resultante foi lavado uma vez com tampão de lise por ressuspensão e centrifugação, tal como aqui descrito. O pélete final foi
20 então ressuspensão em tampão de ensaio de ligação gelado (Tris 75 mM/HCl, pH 7,4, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 1 mM).

A concentração de proteína da suspensão de membrana foi determinada pelos métodos descritos em Lowri et al., 1951, *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265; e
25 Bradford, *Analytical Biochemistry*, 1976, 72, 248-54. Todas as membranas foram armazenadas congeladas em alíquotas a -80 °C ou usadas imediatamente.

Exemplo D

Ensaio para Determinação de Potência do Agonista do
30 Receptor Adrenérgico

Os ensaios de AMPc foram realizados cAMP em um formato de radioimunoensaio utilizando o Sistema de Ensaio de Ativação da Adenilil Ciclase Flashplate com [^{125} I]-AMPc (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acordo com as instruções dos fabricantes. Para este ensaio, as linhagens celulares HEK-293 expressando estavelmente os receptores β_1 ou β_2 humanos clonados foram cultivados até quase a confluência em meio DMEM suplementado com FBS 10% e Geneticina (500 μ g/mL); ou linhagens de células CHO-K1 expressando estavelmente os receptores adrenérgicos β_3 humano clonados foram cultivadas até quase a confluência meio Hams F-12 suplementado com FBS 10% e Geneticina (250 μ g/mL). As células foram rinsadas com PBS e destacadas em dPBS (Salina Tamponada com Fosfato da Dulbecco, sem CaCl_2 e MgCl_2), contendo EDTA 2 mM ou solução de Tripsina-EDTA (0,05% de tripsina/0,53 mM de EDTA). Após a contagem de células no contador de células Coulter, as células foram peletizadas por centrifugação a 1.000 rpm e ressuspensas em tampão de estimulação contendo IBMX (Kit PerkinElmer) pré-aquecido até a temperatura ambiente a uma concentração de $1,6 \times 10^6$ até $2,8 \times 10^6$ células/mL. Cerca de 40.000 até 80.000 células por poço foram utilizadas neste ensaio. Os compostos de teste (10 mM em DMSO) foram diluídos em PBS contendo 0,1% de BSA em Beckman Biomek-2000 e testados em 11 diferentes concentrações variando de 100 μ M até 1 pM. As reações foram incubadas durante 10 min a 37 °C e interrompidas pela adição de 100 μ L de tampão de detecção gelado contendo [^{125} I]-AMPc (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). A quantidade de AMPc produzida (pmol/poço) foi calculada com base nas contagens observadas

para as amostras e padrões de AMPc, conforme descrito no manual do usuário do fabricante.

Os dados foram analisados por análise de regressão não linear com o pacote de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., São Diego, CA) com a equação sigmoidal. A equação de Cheng-Prusoff (Cheng Y e Prusoff WH., Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 23, 3099-108) foi usada para calcular os valores de EC_{50} .

Neste ensaio, um valor de EC_{50} interior significa que o composto de teste tem uma maior atividade funcional no receptor testado. Os dados de eficácia $h\beta_2$ (EC_{50}) para os compostos desta invenção são mostrados na Tabela III.

Exemplo E

Ensaio de Einthoven

Este ensaio mede a capacidade de um composto de teste proporcionar broncoproeção contra a broncoconstrição induzida por metacolina (MCH) em um rato.

Ratos Sprague-Dawley machos (Harlan, Indianápolis, IN), com peso entre 200 g e 350 g, foram utilizados para todos os estudos.

O composto de teste ou veículo (água deionizada estéril) foram dosados por inalação (IH) durante um período de 10 minutos em uma câmara de inalação em forma de torta (Moldes R+S, São Carlos, CA) usando 5 mL de solução de dosagem. Os ratos foram expostos a um aerossol, que foi gerado a partir de um Conjunto Nebulizador LC Star Modelo 22F51 (Equipamento Respiratório PARI, Inc. Midlothian, VA) direcionado por Bioblend (5% de CO_2 /95% de ar atmosférico) a uma pressão de 22 psi. Os ratos foram dosados com 100 μ g do composto teste, salvo indicação em contrário.

Em pontos de tempo predeterminados, os ratos foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal (IP) de 120 mg/Kg de inactina (tiobutabarbital). Uma dose suplementar (40 mg/Kg, IP) foi administrada se o animal respondeu a 5 estímulos físicos (por exemplo, beliscão no dedos dos pés). O sítio da cirurgia foi raspado e uma incisão na linha mediana de 1 a 2 cm da face ventral do pescoço foi feita. A veia jugular foi isolada e canulada com um cateter de polietileno preenchido com salina (PE-50) para permitir a 10 infusão IV de MCh. A traqueia foi dissecada livre e canulada com uma agulha 14G (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Após a colocação da cânula traqueal, cada rato foi ventilado usando um respirador (Modelo 683, Harvard Apparatus, Inc., MA), fixado em um volume de pulsação de 1 15 mL/100 g de peso corporal (mas não superior a 2,5 mL de volume) e uma taxa de 90 pulsações por minuto. Um conector em T foi colocado ao longo do tubo respirador expiratório para permitir a medição das mudanças na pressão de ventilação (VP) usando um transdutor Biopac que foi ligado 20 a um pré-amplificador Biopac (TSD 137C). A temperatura corporal foi mantida a 37 °C usando um bloco de aquecimento.

Mudanças na VP foram registradas usando o software de coleta de dados Acknowledge (Santa Bárbara, CA). Valores de 25 linha de base foram coletados durante pelo menos 2,5 min. Os ratos foram então desafiados com infusões não cumulativas intravenosas (IV) de 40 e 80 µg/Kg de MCh. MCh foi infundido por via intravenosa durante 2,5 minutos a partir de uma bomba de seringa (sp210iw, World Precision 30 Instruments, Inc., Sarasota, FL) a uma taxa de 2 mL/Kg/min,

com intervalo de 2 minutos entre as duas doses de MCh. Mudanças na pressão de ventilação (cm de H₂O) em animais tratados são expressas como % de inibição da resposta MCh em relação aos animais de controle.

- 5 Outros broncoconstritores, como a histamina e acetilcolina, podem ser usados no lugar de MCH neste ensaio. Adicionalmente, porquinhos-da-índia podem ser usados em vez de ratos.

10 Neste ensaio, uma % de inibição maior da resposta de MCh indica que o composto de teste forneceu um efeito broncoprotetor maior. Uma inibição maior do que ou igual a 30 por cento às 24 horas é indicativa de uma longa duração de ação. Dados de broncoproteção para os compostos desta invenção são mostrados na Tabela III.

15 Tabela III

ID Não.	hM ₃ K _i (nM) ¹	hβ ₂ EC ₅₀ (nM) ²	Bronco. em 24 h ³	ID Não.	hM ₃ K _i (nM) ¹	hβ ₂ EC ₅₀ (nM) ²	Bronco. em 24 h ³
I-1	0,1	3	nd	I-2	0,1	1	Não
I-3	0,1	1	Sim	I-4	0,1	2	Sim
I-5	0,1	1	Sim	I-6	0,1	1	Sim
I-7	0,1	1	Sim	I-8	0,1	1	Sim
I-9	0,1	6	nd	I-10	0,1	1	Sim
I-11	0,1	1	Sim	I-12	0,1	1	Não
I-13	0,1	1	Sim	I-14	0,1	1	Sim
I-15	0,1	1	Sim	I-16	0,1	1	Sim

ID Não.	hM_3 K_i (nM) ¹	$h\beta_2$ EC_{50} (nM) ²	Bronco. em 24 h ³	ID Não.	hM_3 K_i (nM) ¹	$h\beta_2$ EC_{50} (nM) ²	Bronco. em 24 h ³
I-17	0,1	1	Sim	I-18	0,1	1	Sim
I-19	0,1	1	Sim	I-20	0,1	1	Sim
I-21	0,1	1	Sim	I-22	0,1	1	Sim
I-23	0,1	1	Sim	I-24	0,1	1	Sim
I-25	0,1	1	Sim	I-26	0,2	1	Sim
I-27	0,1	1	Não	I-28	0,2	1	Não
I-29	0,1	1	Não	I-30	0,2	1	Não
I-31	0,2	1	Sim	I-32	0,1	1	Não
I-33	0,2	1	Não	I-34	0,1	1	Sim
I-35	0,2	1	Sim	I-36	0,2	1	Sim
I-37	0,2	1	Não	I-38	0,2	1	Não
I-39	0,2	1	Não	I-40	0,1	1	Sim
I-41	0,3	1	Não	I-42	0,2	1	Não
I-43	0,1	1	Sim	I-44	0,1	1	Não
I-45	0,2	1	Não	I-46	0,1	1	Sim
I-47	0,2	3	nd	I-48	0,3	1	Sim
I-49	0,1	1	Sim	I-50	0,4	nd	nd
I-51	0,2	1	nd	I-52	0,2	1	Não

ID Não.	hM_3 K_i (nM) ¹	$h\beta_2$ EC_{50} (nM) ²	Bronco. em 24 h ³	ID Não.	hM_3 K_i (nM) ¹	$h\beta_2$ EC_{50} (nM) ²	Bronco. em 24 h ³
I-53	0,1	1	Não	I-54	0,2	2	nd
I-55	0,2	1	Sim	I-56	0,2	1	Não
I-57	0,1	1	nd	I-58	0,2	1	nd
I-59	0,1	3	nd	I-60	0,1	3	nd
I-61	0,1	1	Sim	I-62	0,1	1	Sim
I-63	0,1	1	nd	I-64	0,3	1	Não
I-65	0,1	1	Sim	I-66	0,2	1	Não
I-67	0,1	1	Sim	I-68	0,1	1	Sim
I-69	0,1	1	Sim	I-70	0,3	1	nd
I-71	0,1	1	nd	I-72	0,4	4	nd
I-73	0,2	1	nd	I-74	0,3	2	nd
I-75	0,2	2	nd	I-76	0,3	1	nd
I-77	0,1	1	Sim	I-78	0,3	1	Sim
I-79	0,1	1	Não	I-80	0,2	1	Não
I-81	0,1	1	Sim	I-82	0,1	1	Sim
I-83	0,2	2	Sim	I-84	0,1	1	nd
I-85	0,2	2	Sim	I-86	0,2	1	Sim
I-87	0,1	1	Sim	I-88	0,1	1	Sim
I-89	0,1	1	Sim	I-90	0,1	1	nd

ID	hM ₃	hβ ₂	Bronco.	ID	hM ₃	hβ ₂	Bronco.
Não.	K _i	EC ₅₀	em 24	Não.	K _i	EC ₅₀	em 24
	(nM) ¹	(nM) ²	h ³		(nM) ¹	(nM) ²	h ³
I-91	0,2	1	Sim	I-92	0,2	1	Sim
I-93	0,8	11	nd	I-94	0,1	1	Sim
I-95	0,2	1	Sim	I-96	0,1	3	nd

nd = não determinado.

¹ Ligação do Receptor Muscarínico hM₃ (K_i) (dados arredondados até 0,1 nM).

² Potência do Agonista do Receptor Adrenérgico (EC₅₀)
5 (dados arredondados para 1 nM),

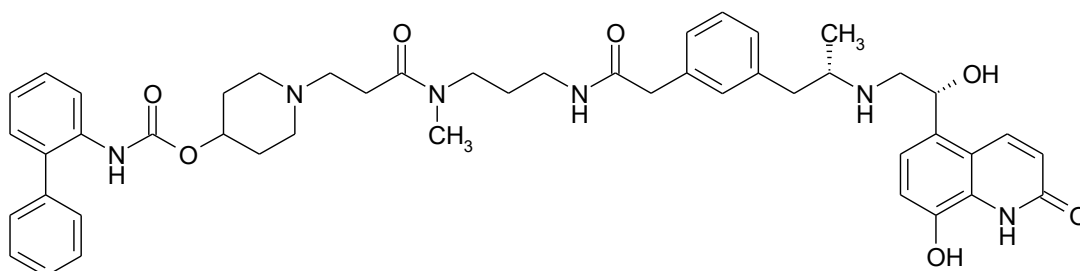
³ Efeito broncoprotetor presente em 24 h, por exemplo, ≥ 30% da inibição da resposta MCh em 24 h no ensaio Einthoven de ratos (100 µg).

Os dados na Tabela III demonstram que todos os
10 compostos testados tinham um valor de ligação ao receptor hM₃ (K_i) na faixa de 0,1 nM até 0,8 nM. Além disso, todos os compostos testados tinham um valor de eficácia hβ₂ (EC₅₀) na faixa de 1 nM até 11 nM. Além disso, a maioria dos compostos testados no ensaio Einthoven de rato (usando 100
15 µg do composto de teste) proporcionou um efeito broncoprotetor significativo (≥ 30% de inibição da broncoconstrição induzida por MCH) 24 horas após a administração.

REIVINDICAÇÕES

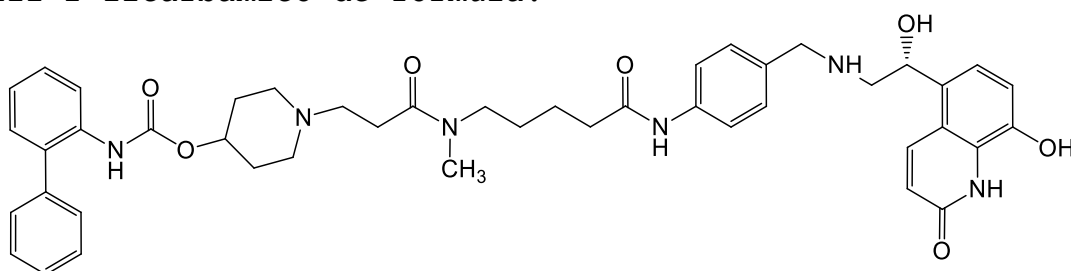
1. Composto de fórmula I **caracterizado** pelo fato de que é selecionado dentre:

a) éster 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]propil}metilcarbamoil)etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico de fórmula:



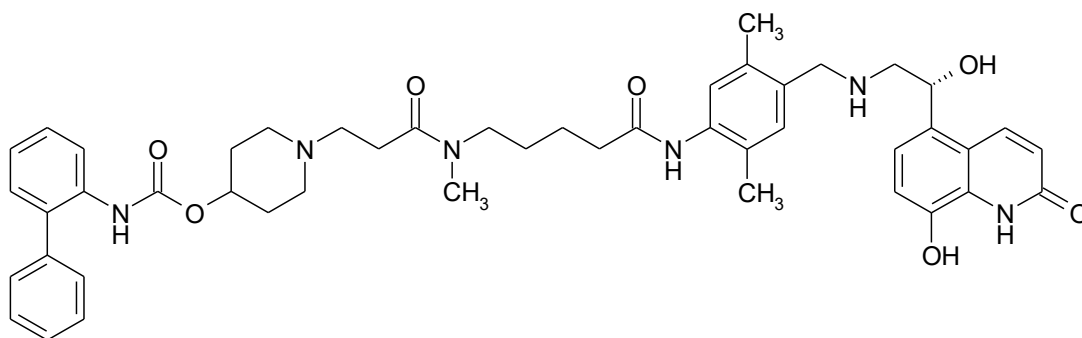
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(b) éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico de fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(c) éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2,5-dimetilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico de fórmula:

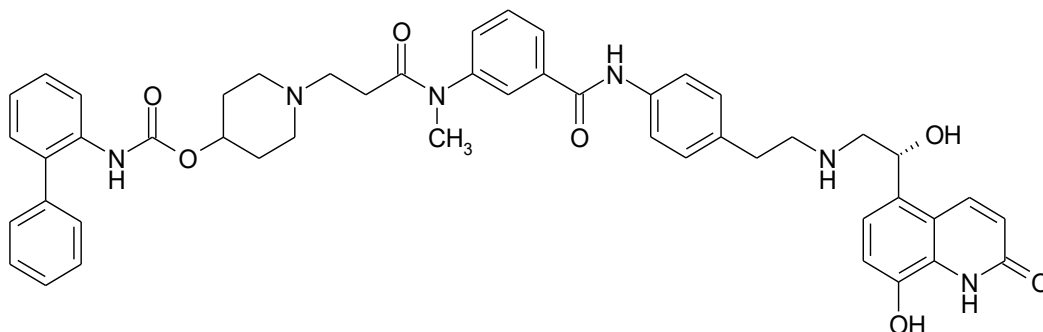


ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(d) éster 1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-

5 il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)-

fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico de fórmula:

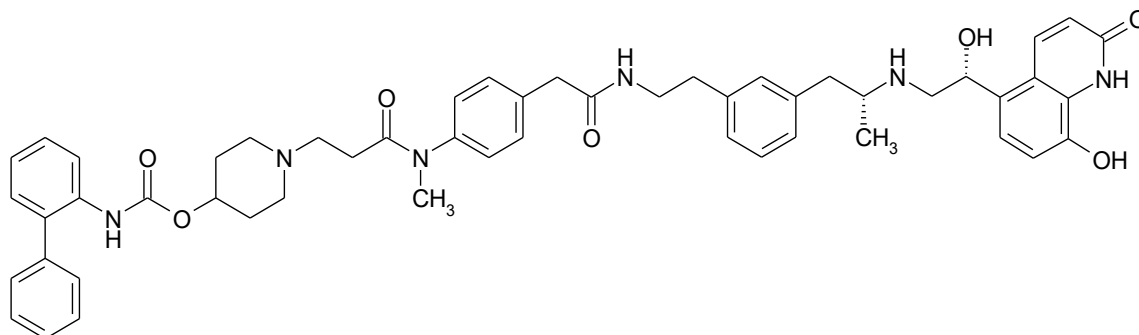


ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

10 (e) 1-{2-[(4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-

il)etilamino]propil}fenil)-

etilcarbamoil]metil}fenil)metilcarbamoil]etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico de fórmula:



15

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é o éster 1-[2-({3-[2-(3-{(S)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)acetilamino]-propil}metilcarbamoil)-etil]piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é o éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)-butil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é o éster 1-(2-{[4-(4-{[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2,5-dimetilfenilcarbamoil)butil]metilcarbamoil}etil)-piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é o éster 1-(2-{[3-(4-{2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)fenil]metilcarbamoil}etil)piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto é o éster 1-{2-[4-{[2-(3-{(R)-2-[(R)-2-hidróxi-2-(8-hidróxi-2-oxo-1,2-diidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)etilcarbamoil]metil}fenil)-metilcarbamoil]etil}piperidin-4-ílico do ácido bifenil-2-ilcarbâmico.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de ser para uso em terapia.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença pulmonar.

9. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal
10 farmaceuticamente aceitável do mesmo; e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que a composição compreende um agente terapêutico adicional.

15 11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o agente terapêutico é um agente antiinflamatório esteroideal.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o agente
20 antiinflamatório esteroideal é um corticosteroide.

13. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença pulmonar, em que o distúrbio pulmonar é a
25 doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma.