



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102018000007398
Data Deposito	20/07/2018
Data Pubblicazione	20/01/2020

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	309	12

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D	217	02

Titolo

PROCESSO PER LA SINTESI DI NETARSUDIL DIMESILATO

11329M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

MAB/mc **“PROCESSO PER LA SINTESI DI NETARSUDIL DIMESILATO”**

a nome : **PROCOS S.p.A.**

con sede in: Via Matteotti, 249 - 28062 Cameri (Novara)

* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

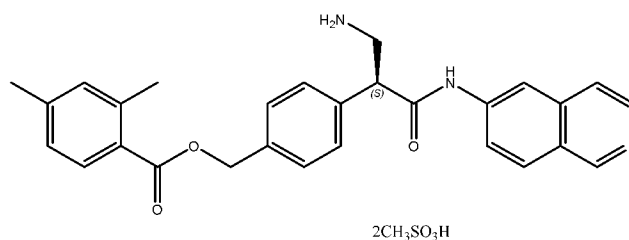
La presente invenzione ha per oggetto un processo per la preparazione di Netarsudil e del suo sale dimesilato. L'invenzione riguarda inoltre nuovi intermedi utili per la preparazione di Netarsudil.

SFONDO DELL'INVENZIONE

Netarsudil, conosciuto anche con l'acronimo AR-13324, è un farmaco recentemente approvato in USA e in sperimentazione clinica in altri paesi per il trattamento del glaucoma ad angolo aperto e dell'ipertensione oculare.

Netarsudil è un inibitore della rho-chinasi, in grado di ridurre la pressione intraoculare aumentando il deflusso dell'umore acqueo attraverso la via del trabecolato.

Il Netarsudil dimesilato ha la seguente formula (I):

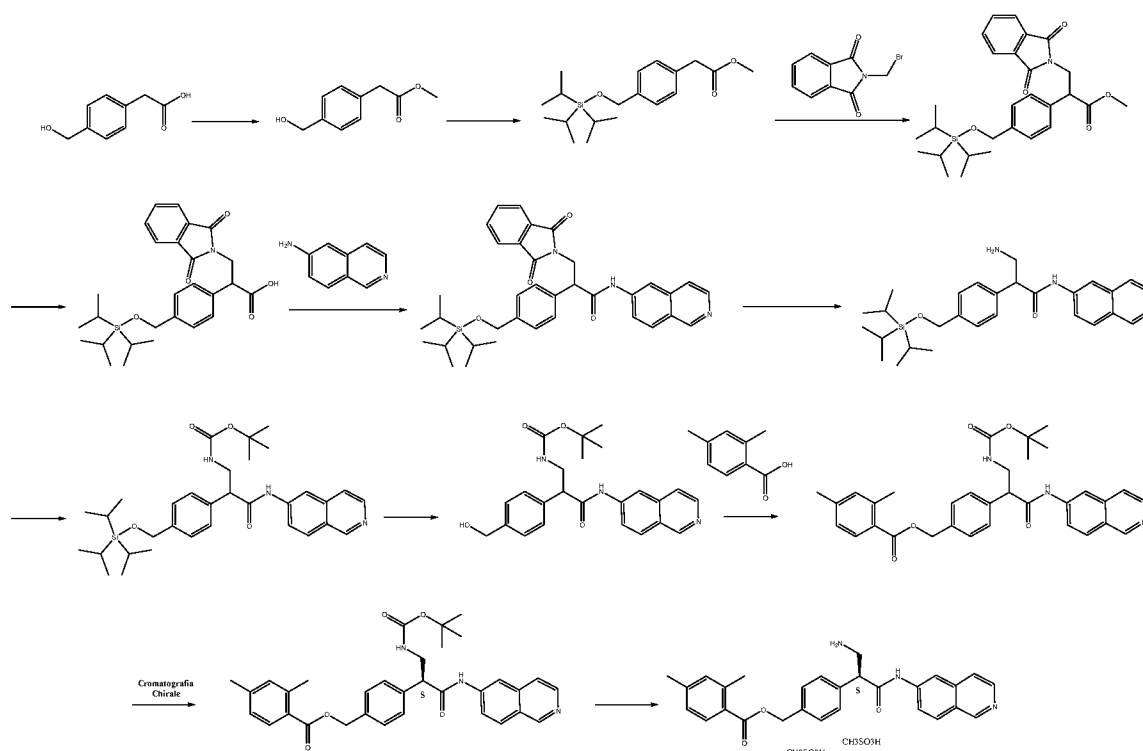


(I)

Attualmente la letteratura relativa al Netarsudil è piuttosto limitata; il principio attivo viene ottenuto attraverso sintesi piuttosto lunghe che talvolta prevedono step critici a basse temperature.

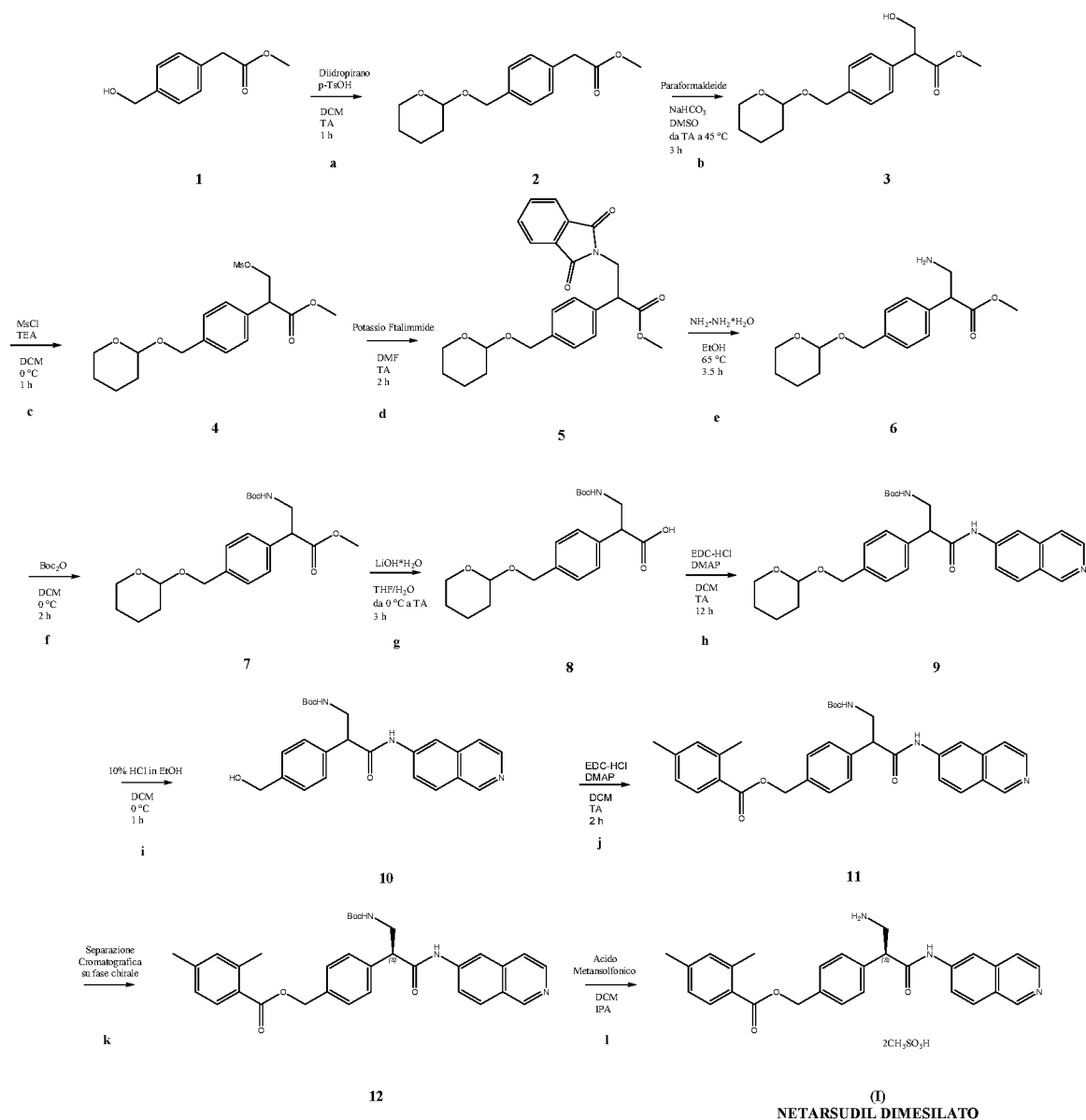
US 8394826 descrive la preparazione di Netarsudil dimesilato attraverso una

sintesi multistep (Schema 1) passando attraverso reazioni di protezione e deprotezione che prevedono l'impiego di gruppi protettivi alquanto costosi così come i reattivi necessari per la loro rimozione. Inoltre l'approccio sintetico descritto in US 8394826 prevede l'impiego di bassissime temperature per l'inserimento del centro stereogenico chirale.



Schema 1

US 9643927 riporta un processo enantioselettivo di ottenimento di Netarsudil dimesilato (Schema 2) e dei suoi intermedi; il principio attivo viene sintetizzato attraverso diversi passaggi, alcuni dei quali consistono in protezioni e deprotezioni delle funzioni sensibili della molecola al fine di costruirne l'intero scheletro. Pur essendo molto più efficiente rispetto al processo descritto in US 8394826, anche in questo caso l'inserimento del centro stereogenico avviene attraverso una reazione a bassissima temperatura, -78°C , non facilmente riproducibile a livello industriale. Inoltre, la ripartizione non ottimale delle materie prime più dispendiose, due delle quali sono



Schema 3

Il processo dell'invenzione comprende:

- Reazione di metil 2-(4-(idrossimetil)fenil)acetato **1** con 3,4-diidro-2H-pirano in presenza di acidi a dare metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)-fenil)acetato **2**;
- Reazione di metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)-fenil)acetato **2** con formaldeide in un solvente dipolare aprotico in presenza di carbonati o bicarbonati alcalini a dare metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **3**;
- Reazione di metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)-

fenil)propanoato **3** con cloruro di mesile in un solvente dipolare aprotico in presenza di basi a dare metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)-fenil)propanoato **4**;

d) Reazione di metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **4** con potassio o sodio ftalimide in un solvente dipolare aprotico a dare metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)-metil)fenil)propanoato **5**;

e) Reazione di metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5** con idrazina in solvente alcolico a dare metil 3-ammino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6**;

f) Reazione di metil 3-ammino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)-fenil)propanoato **6** con di-*tert*-butil dicarbonato in un solvente dipolare aprotico in presenza di una base a dare metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7**;

g) Idrolisi di metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7** in presenza di un idrossido alcalino in una soluzione acquosa o in una miscela di acqua e solvente organico a dare, dopo acidificazione, l'acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)-propanoico **8**;

h) Reazione dell'acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoico **8** con 6-amino-isochinolina in un solvente dipolare aprotico in presenza di un agente condensante e di una base a dare *tert*-butil (3-(isochinolin-6-ilammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)-propil)carbammato **9**;

i) Trattamento di una soluzione di *tert*-butil (3-(isochinolin-6-il-ammino)-3-

osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato **9** in un solvente dipolare aprotico con una soluzione di un acido in un alcol a dare *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)-carbammato **10**;

j) Reazione di *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)carbammato **10** con acido 2,4-dimetilbenzoico in un solvente dipolare aprotico in presenza di un agente condensante e di una base a dare 4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **11**;

k) Risoluzione della miscela racemica di **11** a dare (*S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **12**;

l) Rimozione del gruppo protettivo *tert*-butossicarbonile di **12** e salificazione con acido metansolfonico a dare Netarsudil dimesilato (**I**).

Preferibilmente la base è una base organica scelta tra piridina, 4-dimetilamminopiridina, trietilammina, e diisopropiletilammina, più preferibilmente la base è 4-dimetilamminopiridina.

Preferibilmente l'agente condensante è scelto tra *N,N'*-dicicloesil carbodiimmide, *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato, *N*-[(dimetilammino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetilene]-*N*-metilmetanamminio esafluorofosfato *N*-ossido, 1,1'-carbonildiimidazolo e *N,N'*-disuccinimmidil carbonato, più preferibilmente l'agente condensante è *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato.

Il processo dell'invenzione è caratterizzato da un nuovo approccio sintetico per l'introduzione del centro stereogenico a livello dell'intermedio **3** (Schema 3), in contrasto con le metodologie esistenti in letteratura, poiché permette di generare tale centro stereogenico senza necessità di operare a basse temperature (ad es.: -78°C), contribuendo di conseguenza a migliorare sensibilmente la scalabilità industriale del processo.

Il processo dell'invenzione, a differenza di quelli noti, presenta diversi vantaggi. Innanzitutto non prevede l'utilizzo di gruppi protettivi contenenti silicio (ad es.: triisopropilsilil etere, TIPS) o di esteri (ad es.: legame estereo con acido 2,4-dimetilbenzoico) per la protezione del gruppo funzionale alcolico presente a livello dell'intermedio **1**. E' risaputo infatti che i gruppi protettivi contenenti silicio, oltre ad essere molto costosi, necessitano di sali ammoniacali quaternari per la loro rimozione, compromettendo così l'economia atomica del processo; inoltre, la diretta introduzione nelle fasi iniziali del processo di un legame estereo tra il gruppo alcolico presente nell'intermedio **1** e l'acido 2,4-dimetilbenzoico risulta essere svantaggiosa dal punto di vista della efficienza economica del processo stesso. Tale acido infatti è presente tal quale nella struttura di Netarsudil dimesilato ed è caratterizzato da un costo piuttosto rilevante; di conseguenza il suo utilizzo nelle fasi preliminari del processo risulta essere controproducente.

L'introduzione di un gruppo protettivo di natura eterea (tetraidropirano, THP) per la protezione del gruppo funzionale alcolico presente a livello dell'intermedio **1** si è rivelata di sorprendente utilità.

In primo luogo, il reattivo necessario per ottenere questo tipo di legame etereo (diidropirano) è economico e largamente reperibile. Inoltre, è stato scoperto che il trattamento dell'intermedio **9** con un acido inorganico (ad es.: una soluzione alcolica di acido cloridrico) consente di rimuovere il gruppo protettivo tetraidropiranile senza danneggiare il gruppo protettivo carbammico, anch'esso suscettibile di idrolisi acida. Probabilmente, a livello dell'intermedio **9**, la presenza di un legame idrogeno intramolecolare tra il gruppo carbammico ed il gruppo ammidico previene l'idrolisi acida della funzione carbammica stessa. L'insieme di questi aspetti contribuisce ad aumentare sensibilmente sia l'efficienza economica sia l'economia atomica della presente

invenzione.

Gli intermedi **2-9** sono nuovi e pertanto rappresentano un ulteriore oggetto dell'invenzione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

L'ordine di aggiunta di solventi, materie prime, acidi o basi può differire da quello riportato di seguito.

In una realizzazione dell'invenzione il processo è condotto come segue:

Passaggio a): 1 mole di metil 2-(4-(idrossimetil)fenil)acetato **1** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente diclorometano. Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono 3,4-diidro-2H-pirano 0.8-3 moli, preferibilmente 1-1.8 moli, e acido *p*-toluensolfonico monoidrato 0.005-0.08 moli, preferibilmente 0.008-0.04 moli ad una temperatura compresa tra +5 e +60°C, preferibilmente tra +20 e +40°C e successivamente, la miscela così ottenuta è condizionata fino a completezza. In seguito a work-up acquoso alcalino si ottiene il metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)acetato **2**.

Passaggio b): 1 mole di metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)acetato **2** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente dimetilsolfossido (DMSO). Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono paraformaldeide 0.8-3 moli, preferibilmente 1-1.8 moli, e sodio bicarbonato 0.005-0.08 moli, preferibilmente 0.008-0.05 moli ad una temperatura compresa tra +5 e +60°C, preferibilmente tra +15 e +30°C e successivamente, la miscela così ottenuta è scaldata ad una temperatura compresa tra +40 e +100°C, preferibilmente tra +45 e +85°C. In seguito a work-up acquoso si ottiene il metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **3**.

Passaggio c): 1 mole di metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)-

fenil)propanoato **3** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente diclorometano . Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono trietilammina 0.8-3 moli, preferibilmente 1-1.8 moli, e mesil cloruro 0.8-3 moli, preferibilmente 1-1.8 moli ad una temperatura compresa tra -10 e +30°C, preferibilmente tra -5 e +10°C e successivamente, la miscela così ottenuta è condizionata fino a completezza. In seguito a work-up acquoso acido si ottiene il metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **4**.

Passaggio d): 1 mole di metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **4** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente dimetilformammide (DMF).

Alla soluzione così ottenuta, si aggiunge potassio ftalimmide 0.7-3 moli, preferibilmente 0.8-1.8 moli, e la miscela così ottenuta è condizionata fino a completezza. In seguito a work-up acquoso si ottiene il metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5**.

Passaggio e): 1 mole di metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente alcolico, preferibilmente etanolo.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiunge idrazina monoidrata (65%) 0.9-3 moli, preferibilmente 1.2-2.0 moli e la miscela così ottenuta è scaldata ad una temperatura compresa tra +40 e +100°C, preferibilmente tra +45 e +85°C. Si ottiene per precipitazione il metil 3-amino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6**.

Passaggio f): 1 mole di metil 3-amino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente diclorometano, ad una

temperatura compresa tra -10 e +30°C, preferibilmente tra -5 e +15°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono di-*tert*-butil dicarbonato 0.8-3 moli, preferibilmente 1.0-2.0 moli e 4-dimetilamminopiridina 0.005-0.1 moli, preferibilmente 0.008-0.08 moli. La miscela così ottenuta è condizionata ad una temperatura compresa tra -10 e +30°C, preferibilmente tra -5 e +15°C, fino a completezza. In seguito a work-up acquoso alcalino si ottiene il metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7**.

Passaggio g): 1 mole di metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di una miscela di tetraidrofurano (THF) : acqua compresa tra 0.3 : 1 e 3 : 1, preferibilmente tra 0.7 : 1 e 1.7 : 1, ad una temperatura compresa tra -10 e +30°C, preferibilmente tra -5 e +15°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiunge litio idrossido 0.8-4 moli, preferibilmente 1.0-2.8 moli e si condiziona ad una temperatura compresa tra +5 e +60°C, preferibilmente tra +15 e +35°C fino a completezza. In seguito a work-up acquoso acido si ottiene l'acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)-fenil)propanoico **8**.

Passaggio h): 1 mole di acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoico **8** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente diclorometano, ad una temperatura compresa tra 5 e +60°C, preferibilmente tra 15 e +45°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato (EDC HCl) 0.8-4 moli, preferibilmente 1.0-2.8 moli e 4-dimetilamminopiridina 0.005-0.1 moli, preferibilmente 0.008-0.08 moli, ad una temperatura compresa tra 5 e +60°C, preferibilmente tra 15 e +45°C.

Infine si aggiunge 6-amino-isochinolina 0.5-2 moli, preferibilmente 0.6-1.2 moli e si condiziona ad una temperatura compresa tra +5 e +60°C, preferibilmente tra +15 e +35°C fino a completezza. In seguito a work-up acquoso alcalino si ottiene il *tert*-butil (3-(isochinolin-6-ilammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato **9**.

Passaggio i): 1 mole di *tert*-butil (3-(isochinolin-6-ilammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato **9** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente diclorometano, ad una temperatura compresa tra -10 e +40°C, preferibilmente tra -5 e +15°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiunge una quantità compresa tra 0.1 e 5 mL, preferibilmente tra 0.5 e 1.5 mL di una soluzione compresa tra 1 e 20%, preferibilmente tra 5 e 15% di acido cloridrico nell'opportuno solvente alcolico, preferibilmente etanolo. La miscela di reazione è condizionata ad una temperatura compresa tra -10 e +40°C, preferibilmente tra -5 e +15°C, fino a completezza.

In seguito a work-up acquoso si ottiene il *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)carbammato **10**.

Passaggio j): 1 mole di *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)carbammato **10** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente diclorometano, ad una temperatura compresa tra 5 e +60°C, preferibilmente tra 15 e +45°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato 0.8-4 moli, preferibilmente 1.0-2.8 moli e 4-dimetilamminopiridina 0.005-0.1 moli, preferibilmente 0.008-0.08 moli, ad una temperatura compresa tra 5 e +60°C, preferibilmente tra 15 e +45°C.

Infine si aggiunge acido 2,4-dimetilbenzoico 0.8-3 moli, preferibilmente 0.9-1.4 moli e si condiziona ad una temperatura compresa tra +5 e +60°C, preferibilmente tra +15 e +35°C fino a completezza. In seguito a work-up acquoso si ottiene il (*R,S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **11**.

Passaggio k) la risoluzione della miscela racemica del prodotto (*R,S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **11** è stata effettuata in accordo con le procedure di letteratura (US8394826), per dare (*S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **12**.

Passaggio l): 1 mole di (*S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **12** è sciolta in 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente dipolare aprotico, preferibilmente diclorometano, ad una temperatura compresa tra 5 e +60°C, preferibilmente tra 15 e +45°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiunge acido metansolfonico 2.0-4.0 moli, preferibilmente 2.1-3.0 moli, e si condiziona ad una temperatura compresa tra 5 e +60°C, preferibilmente tra 15 e +45°C, fino a completezza.

Infine si aggiungono 2-50 volumi, preferibilmente 5-20 volumi, di un opportuno solvente alcolico, preferibilmente isopropanolo, ad una temperatura compresa tra 5 e +60°C, preferibilmente tra 15 e +45°C. In seguito a filtrazione si ottiene il (*S*)-4-(3-ammino-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato dimetansolfonato (I).

L'invenzione è illustrata in dettaglio nei seguenti esempi.

Esempio 1 - passaggio a)

41.25 g di metil 2-(4-(idrossimetil)fenil)acetato **1** (0.229 moli) sono sciolti in diclorometano (440 mL). In seguito si aggiungono 22.2 g di 3,4-diidro-2H-pirano (0.264 moli) e 1 g di acido *p*-toluensolfonico monoidrato (0.005 moli). La miscela così ottenuta è agitata a temperatura ambiente fino a completezza (1 ora).

La miscela è lavata con bicarbonato acquoso al 5% (400 mL) e successivamente è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere 54.5 g di metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)acetato **2** (olio giallo; resa 90%).

^1H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 11.5, 8.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (ddd, $J = 10.7, 6.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.97 – 1.47 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformio-*d*) δ 172.1, 137.3, 133.3, 129.4, 128.2, 97.8, 68.6, 62.2, 52.1, 41.0, 30.7, 25.6, 19.5.

Esempio 2 - passaggio b)

0.6 g di sodio bicarbonato (0.007 moli), 7.2 g di paraformaldeide (0.24 moli) e dimetilsolfossido (480 mL) sono caricati in un reattore sotto battente di azoto a temperatura ambiente. In seguito, si aggiungono 54.5 g di metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)acetato **2** (0.208 moli) precedentemente sciolto in 120 mL di dimetilsolfossido. Successivamente, la miscela così ottenuta è scaldata a 60°C fino a completezza (3 ore).

La miscela di reazione è lavata con eptano (480 mL); in seguito si aggiunge acqua (650 mL) e si estrae il prodotto con etere isopropilico (450 mL). La fase organica è lavata una volta con salamoia (300 mL) ed è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere 54 g di metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)-

fenil)propanoato **3** (olio giallo; resa 88.16%).

^1H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 10.6, 8.4$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 11.3, 8.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 1.93 – 1.48 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformio-*d*) δ 173.6, 137.9, 134.8, 128.3, 128.2, 97.8, 68.4, 62.1, 53.7, 52.2, 30.5, 25.4, 22.8, 19.3.

Esempio 3 - passaggio c)

20 g di metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **3** (0.068 moli) sono sciolti in diclorometano (200 mL) in un reattore sotto battente di azoto a temperatura ambiente.

La miscela di reazione è raffreddata a 0°C ed in seguito di aggiungono 8.3 g di trietilammina (0.082 moli). Infine si aggiungono 8.6 g di mesil cloruro (0.075 moli) e la miscela così ottenuta è condizionata a 0°C fino a completezza (1 ora).

La miscela di reazione è diluita con diclorometano (200 mL) e lavata con ammonio cloruro acquoso 2 M (400 mL).

La fase organica è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^\circ\text{C}$) in modo da ottenere 22.79 g di metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)-propanoato **4**, che è immediatamente utilizzato tal quale nello step sintetico successivo (olio giallo; resa 90%).

Esempio 4 - passaggio d)

22.79 g di metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)-propanoato **4** (0.061 moli) sono sciolti in dimetilformamide (180 mL) a temperatura ambiente. In seguito si aggiungono 13.2 g di potassio ftalimide (0.071 moli) e la miscela così ottenuta è condizionata a temperatura ambiente fino a

completezza (2 ore).

La miscela di reazione è diluita con acetato di etile (250 mL) e lavata una volta con acqua (400 mL) ed una volta con salamoia (250 mL). La fase organica è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere 23.25 g di metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5** (solido giallo; resa 90%).

^1H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7.81 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 4H), 4.75 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 12.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.38 – 4.14 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 1.94 – 1.50 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformio-*d*) δ 172.1, 167.9, 138.1, 138.1, 134.6, 133.9, 131.8, 128.3, 128.1, 123.3, 97.8, 68.4, 62.1, 52.3, 48.9, 40.3, 30.5, 25.4, 19.3.

Esempio 5 - passaggio e)

23.25 g di metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5** (0.055 moli) sono sciolti in etanolo (400 mL) a temperatura ambiente. In seguito si aggiungono 7.26 g di idrazina monoidrata (65%) (0.0943 moli) e si agita a temperatura ambiente (1 ora). Successivamente la miscela di reazione è scaldata a 65°C fino a completezza (3.5 ore).

La miscela di reazione è diluita con etanolo (300 mL) e raffreddata a temperatura ambiente. Si forma un precipitato che è rimosso per filtrazione. La fase organica è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere un residuo oleoso che è immediatamente sciolto in diclorometano (400 mL). Il precipitato che si forma viene eliminato per filtrazione e la fase organica è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere 14.84 g di metil 3-amino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6** (olio giallo; resa 92%)

^1H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7.39 – 7.23 (m, 4H), 4.77 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.71 (q, $J = 3.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.91 (ddt, $J = 14.7, 9.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (qd, $J = 7.4, 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.28 (dd, $J = 13.0, 8.2$ Hz, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 1H), 2.03 – 1.43 (m, 6H).

Esempio 6 - passaggio f)

14.8 g di metil 3-amino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6** (0.05 moli) sono sciolti in diclorometano (200 mL) e la miscela è raffreddata a 0°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono 16.2 g di di-*tert*-butil dicarbonato (0.074 moli) e 0.38 g di 4-dimetilamminopiridina (0.0031 moli). Si agita a 0°C fino a completezza (2 ore).

La miscela di reazione è lavata con una soluzione di bicarbonato in acqua al 2% (200 mL) e successivamente la fase organica è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^\circ\text{C}$) in modo da ottenere 17.3 g di metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7** (olio giallo; resa 88%)

^1H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7.41 – 7.18 (m, 4H), 5.03 – 4.90 (m, 1H), 4.76 (dd, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.69 (ddt, $J = 9.7, 7.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 1H), 3.90 (dtd, $J = 11.1, 7.4, 3.2$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 3.64 – 3.45 (m, 3H), 1.99 – 1.32 (m, 15H).

Esempio 7 - passaggio g)

17.3 g di metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7** (0.044 moli) sono sciolti in una miscela 1 : 1 di tetraidrofurano: acqua (300 mL) e la miscela è raffreddata a 0°C.

Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono 4.69 g di litio idrossido (0.112 moli) e si agita a temperatura ambiente fino a completezza (5 ore).

Alla miscela di reazione si aggiungono una soluzione acquosa satura di ammonio

cloruro (500 mL) e acetato di etile (600 mL). Si aggiunge acido cloridrico 3 N (180 mL) e si separano le fasi. La fase organica è lavata una volta con salamoia (300 mL) e successivamente è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere 17 g di acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoico **8** (olio giallo; resa tal quale > 85%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 7.38 – 7.27 (m, 4H), 4.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.94 (ddt, $J = 11.5, 8.6, 4.0$ Hz, 2H), 3.70 – 3.45 (m, 3H), 1.94 – 1.53 (m, 6H), 1.50 – 1.44 (m, 9H).

Esempio 8 - passaggio h)

3.5 g di acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoico **8** (9.22 mmoli) sono sciolti in diclorometano (35 mL) a temperatura ambiente sotto battente di azoto. Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono 2.12 g di *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato (11.06 mmoli) e 0.056 g di 4-dimetilamminopiridina (0.46 mmoli) e si lascia in agitazione per 10 minuti. Successivamente, si aggiungono 0.93 g di 6-ammino-isochinolina (6.45 mmoli) e si agita fino a completezza (16 h).

Alla miscela di reazione si aggiunge una soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato (30 mL) e si agita 10 minuti a temperatura ambiente. La fase organica è lavata una volta con acqua (30 mL) e una volta con salamoia (30 mL) ed in seguito è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere 3 g di *tert*-butil (3-(isochinolin-6-ilammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato grezzo (olio rosso; resa tal quale 64%). Il composto grezzo è purificato mediante cromatografia flash (SiO_2) con un gradiente di metanolo in diclorometano da 0 a 10%. Si ottengono 0.9 g di *tert*-butil (3-(isochinolin-6-ilammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato **9** (solido giallo).

^1H NMR (400 MHz, Cloroformio-*d*) δ 9.26 – 9.09 (m, 1H), 8.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 4.81 (dd, $J = 12.1, 1.1$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 12.2, 1.3$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1, 6.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.76 (dt, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.97 – 1.52 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

Esempio 9 - passaggio i)

0.24 g di *tert*-butil (3-(isochinolin-6-ilammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato **9** (0.475 mmoli) sono sciolti in diclorometano (10 mL) e la soluzione è raffreddata a 0°C. Si aggiunge goccia a goccia una soluzione di acido cloridrico in etanolo al 10% (1 mL) e si condiziona fino a completezza (1.5 ore).

La miscela di reazione è diluita con diclorometano (40 mL) ed è lavata con una soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato (50 mL). La fase organica è lavata una volta con salamoia (50 mL) ed in seguito è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^\circ\text{C}$) in modo da ottenere 0.18 g di *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)carbammato **10** (solido giallo; resa 90%).

^1H NMR (400 MHz, Metanolo-*d*₄) δ 9.32 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.27 – 8.18 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.83 – 3.66 (m, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Esempio 10 - passaggio j)

0.18 g di *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)carbammato **10** (0.427 mmoli) sono sciolti in diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente sotto battente di azoto. Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono 0.123 g di *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato (0.642 mmoli) e

0.0026 g di 4-dimetilamminopiridina (0.0213 mmoli) e si lascia in agitazione per 10 minuti. Successivamente, si aggiungono 0.071 g di acido 2,4-dimetilbenzoico (0.473 mmoli) e si agita fino a completezza (16 h).

La miscela di reazione è diluita con diclorometano (20 mL) e lavata con una soluzione acquosa satura di sodio bicarbonato (20 mL). La fase organica è lavata una volta con una soluzione acquosa di acido citrico al 5% (20 mL) ed una volta con salamoia (20 mL). In seguito, la fase organica è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere 0.2 g di 4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato grezzo (olio giallo; resa tal quale 84%). Il composto grezzo è purificato mediante cromatografia flash (SiO_2) con un gradiente di MeOH in diclorometano da 0 a 20%. Si ottengono 0.07 g di 4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **11** (olio giallo).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.61 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.44 (s, 4H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Esempio 11 - passaggio k)

La risoluzione della miscela racemica del prodotto (*R,S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **11** è stata effettuata in accordo con le procedure di letteratura (US8394826B2), per dare (*S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **12**.

Esempio 12 - passaggio l)

70 mg di (*S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-

ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **12** (0.12 mmoli) sono sciolti in diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente sotto battente di azoto. Alla soluzione così ottenuta, si aggiungono 28.8 mg di acido metansolfonico (0.3 mmoli) e si agita a temperatura ambiente fino a completezza (25 ore).

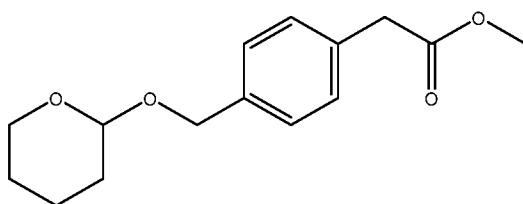
In seguito, la fase organica è concentrata a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) in modo da ottenere un residuo oleoso, al quale è aggiunto isopropanolo (2 mL). Il solvente è nuovamente eliminato a pressione ridotta ($T < 30^{\circ}\text{C}$) ed è effettuata una seconda aggiunta di isopropanolo (2 mL). La miscela è condizionata a temperatura ambiente per 3 ore; in seguito si isolano per filtrazione 57.15 mg di (*S*)-4-(3-ammino-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato dimetansolfonato (**I**) (solido giallino; resa 70%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 4H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.21 (dd, $J = 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.31 (s, 3H).

RIVENDICAZIONI

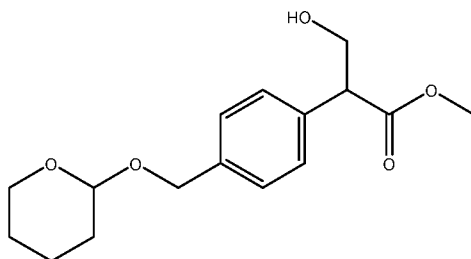
1. Processo per la preparazione di Netarsudil dimesilato che comprende:

a) Reazione di metil 2-(4-(idrossimetil)fenil)acetato **1** con 3,4-diidro-2H-pirano in presenza di acidi a dare metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)-fenil)acetato **2**



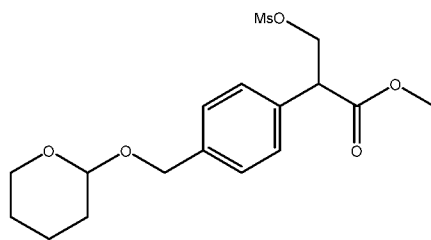
2 ;

b) Reazione di metil 2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)acetato **2** con formaldeide in un solvente dipolare aprotico in presenza di carbonati o bicarbonati alcalini a dare metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **3**



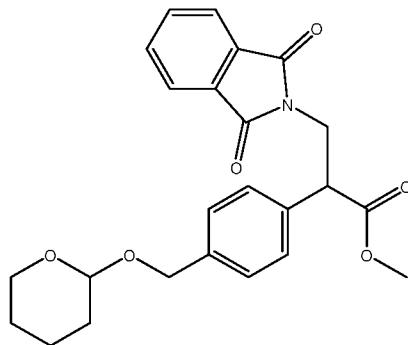
3 ;

c) Reazione di metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **3** con cloruro di mesile in un solvente dipolare aprotico in presenza di basi a dare metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2H-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **4**



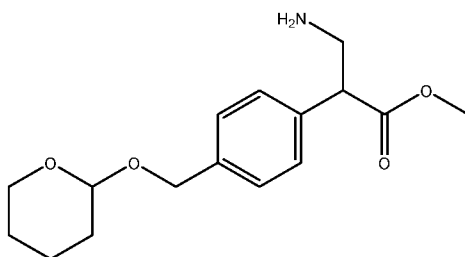
4 ;

d) Reazione di metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **4** con potassio o sodio ftalimide in un solvente dipolare aprotico a dare metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5**



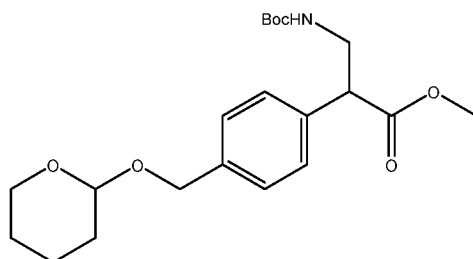
5 ;

e) Reazione di metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5** con idrazina in solvente alcolico a dare metil 3-ammino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6**



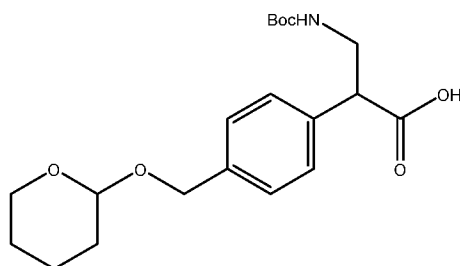
6 ;

f) Reazione di metil 3-ammino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6** con di-*tert*-butil dicarbonato in un solvente dipolare aprotico in presenza di una base a dare metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7**



7 ;

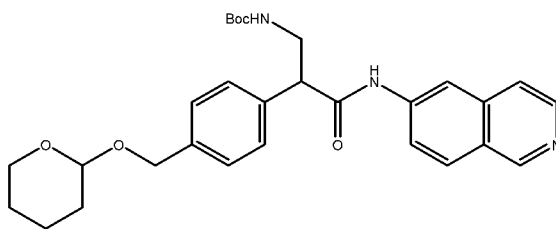
g) Idrolisi di metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7** in presenza di un idrossido alcalino in una soluzione acquosa o in una miscela di acqua e solvente organico a dare, dopo acidificazione, l'acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoico **8**



8 ;

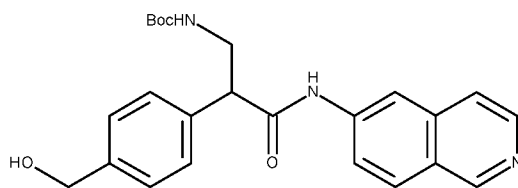
h) Reazione dell'acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoico **8** con 6-amino-isochinolina in un solvente dipolare aprotico in presenza di un agente condensante e di una base a dare *tert*-butil (3-(isochinolin-6-ilammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)-

metil)fenil)propil)carbammato **9**



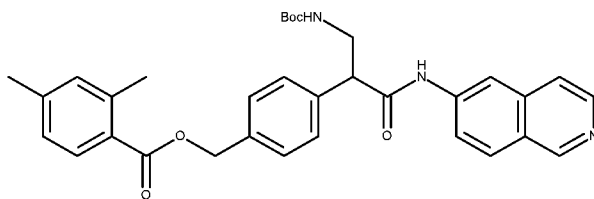
9 ;

i) Trattamento di una soluzione di *tert*-butil (3-(isochinolin-6-il-ammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato **9** in un solvente dipolare aprotico con una soluzione di un acido in un alcol a dare *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)-carbammato **10**



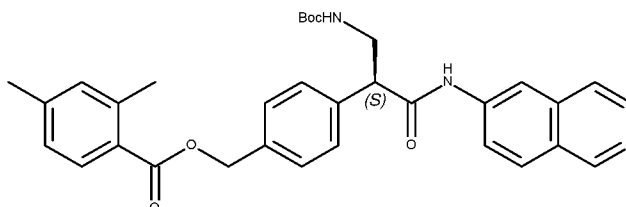
10 ;

j) Reazione di *tert*-butil (2-(4-(idrossimetil)fenil)-3-(isochinolin-6-ilammino)-3-ossopropil)carbammato **10** con acido 2,4-dimetilbenzoico in un solvente dipolare aprotico in presenza di un agente condensante e di una base a dare 4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **11**



11 ;

k) Risoluzione della miscela racemica di **11** a dare (*S*)-4-(3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-1-(isochinolin-6-ilammino)-1-ossopropan-2-il)benzil 2,4-dimetilbenzoato **12**



12

;

- l) Rimozione del gruppo protettivo *tert*-butossicarbonile di **12** e salificazione con acido metansolfonico a dare Netarsudil dimesilato (**I**).
2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui i solventi dipolari aprotici sono scelti fra diclorometano, dimetilformammide, dimetilsolfossido.
3. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2 in cui la base è 4-dimetilamminopiridina e l'agente condensante è *N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimmide cloridrato.
4. Un composto scelto tra:
 - Metil 2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)acetato **2**;
 - Metil 3-idrossi-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **3**;
 - Metil 3-((metilsolfonil)ossi)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **4**;
 - Metil 3-(1,3-diossoisindolin-2-il)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **5**;
 - Metil 3-ammino-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **6**;
 - Metil 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propanoato **7**;
 - Acido 3-((*tert*-butossicarbonil)ammino)-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)-

metil)fenil)propanoico **8**;

- *Tert*-butil (3-(isochinolin-6-il-ammino)-3-osso-2-(4-(((tetraidro-2*H*-piran-2-il)ossi)metil)fenil)propil)carbammato **9**.

Milano, 20 luglio 2018