República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) **PI 0212455-6 B1**

(22) Data do Depósito: 11/09/2002

(45) Data de Concessão: 03/05/2016

(RPI 2365)

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE FENETANOLAMINA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, USO DO MESMO

(51) Int.Cl.: A61K 31/133; C07C 275/32; C07C 217/08; C07C 311/29; A61P 11/06; C07C 317/14; C07C 311/08; C07D 213/82; C07C 311/21; C07D 513/04; C07C 271/38; C07D 239/54; C07D 333/38; C07C 233/75; C07C 237/40; C07C 275/40; C07D 333/34; C07C 217/76; C07C 317/22; C07C 325/02

(30) Prioridade Unionista: 09/11/2001 GB 0126997.6, 14/09/2001 GB 0122201.7

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED

(72) Inventor(es): PHILIP CHARLES BOX, DIANE MARY COE, BRIAN EDGAR LOOKER, INDERJIT SINGH MANN, PANAYIOTIS ALEXANDROU POCOPIOU

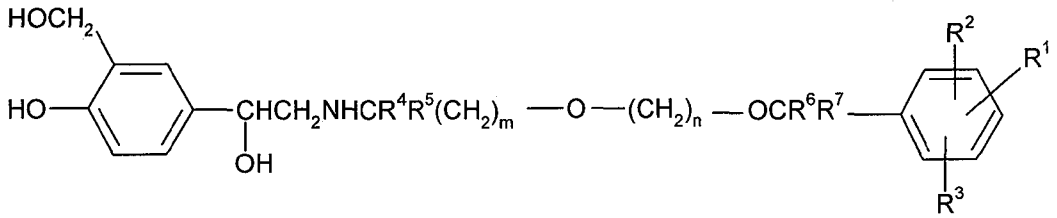
"COMPOSTO DERIVADO DE FENETANOLAMINA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, USO DO MESMO"

A presente invenção diz respeito a derivados de fenetanolamina, processos para a sua preparação, composições que as contenham e seu uso na medicina, particularmente na profilaxia e tratamento de doenças respiratórias.

Certos compostos de fenetanolamina são conhecidos na técnica como tendo ação estimulante seletiva nos adrenorreceptores β2 e portanto tendo utilidade no tratamento da asma brônquica e distúrbios relacionados. Assim a GB 2 140 800 descreve compostos de fenetanolamina incluindo 1-hidróxi-2- naftalenocarboxilato 4-hidróxi-α^1-[[[6-(4-fenilbutóxi)hexil]amino]-metil]-1,3-benzenodimetanol (xinafoato de salmeterol) que é agora usado clinicamente no tratamento de tais condições médicas.

Embora o salmeterol e os outros agonistas do adrenorreceptor β2 comercialmente disponíveis sejam broncodilatadores eficazes, a duração máxima de ação é de 12 horas, por este motivo a dosagem duas vezes ao dia é freqüentemente requerida. Existe portanto uma necessidade clínica para compostos tendo ação potente e estimulante seletiva nos adrenorreceptores β2 e tendo um perfil vantajoso de ação.

De acordo com a presente invenção, é fornecido um composto da fórmula (I)



(I)

ou um sal, solvato ou derivado destes fisiologicamente

funcional, em que:

m é um número inteiro de 2 a 8;

n é um número inteiro de 2 a 5,

com a condição de que m + n é de 4 a 10;

R^1 é selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-6}, hidróxi, halo, haloalquila C_{1-6}, $-XC(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^8C(O)R^9$, $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, $-XNR^8SO_2R^9$, $-XSO_2NR^{11}R^{12}$, $XNR^8SO_2R^9R^{10}$, $-XNR^9R^{10}$, $XN^+R^8R^9R^{10}$, $-XNR^8C(O)OR^9$, $-XCO_2R^9$, $-XNR^8C(O)NR^8C(O)NR^9R^{10}$, $-XSR^9$, $XSOR^9$ e $-XSO_2R^9$;

ou R^1 é selecionado de -X-arila, -X-hetarila e -X-(arilóxi), cada um opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de hidróxi, alcóxi C_{1-6}, halo, alquila C_{1-6}, halo alquila C_{1-6}, -NHC(O) (alquila C_{1-6}), $-SO_2$ (alquila C_{1-6}), $-SO_2$ (arila), SO_2NH_2, $-SO_2NH$ (alquila C_{1-6}), $-SO_2NH$ (cicloalquila C_{3-7}), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquila C_{1-6}), $-SO_2NH$ (cicloalquila C_{3-7} alquila C_{1-6}), $-NH_2$, -NH (alquila C_{1-6}) ou hetarila opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de hidróxi, alcóxi C_{1-6}, halo, alquila C_{1-6} ou haloalquila C_{1-6};

X é $-(CH_2)_P-$ ou alquenileno C_{2-6};

p é um número inteiro de 0 a 6, preferivelmente de 0 a 4;

R^8 e R^9 são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-7}, arila, hetarila, hetaril (alquila C_{1-6}) e aril (alquila C_{1-6}) e R^8 e R^9 são cada um independente e opcionalmente substituídos com 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de halo, alquila C_{1-6}, haloalquila C_{1-6}, -NHC(O) (alquila C_{1-6}), $-SO_2$ (alquila C_{1-6}), $-SO_2$ (arila), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquila C_{1-4}), $-NH_2$, -NH (alquila C_{1-6}), aril (alquila C_{1-6})-, aril (alquenila C_{2-6}), aril (alquinila C_{2-6}), hetaril (alquila C_{1-6})-, $-NHSO_2$ arila, -NH (hetarilalquila C_{1-6}), $-NHSO_2$ hetarila, $-NHSO_2$ (alquila C_{1-6}), -NHC(O) arila ou -NHC(O) hetarila;

R^{10} é selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-6} e

cicloalquila C_{3-7};

R^{11} e R^{12} são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-7}, arila, hetarila, hetaril (alquila C_{1-6})- e aril (alquila C_{1-6})- ou R^{11} e R^{12}, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel contendo nitrogênio de 5, 6 ou 7 membros; e R^{11} e R^{12} são cada um opcionalmente substituídos com um ou dois grupos independentemente selecionados de halo, alquila C_{1-6} e haloalquila C_{1-6};

onde R^1 é $-XNR^8C(O)\ NR^9R^{10}$, R^8 e R^9 podem, juntos com a porção -NC(O)N- do grupo R^1 ao qual eles estão ligados, formar um anel saturado ou insaturado, preferivelmente um anel de 5, 6 ou 7 membros, por exemplo um anel de imidazolidina ou pirimidina, tal como imidazolidino -2,4-diona ou pirimidina -2,4-diona;

onde R^1 é $-XNR^8C(O)OR^9$, R^8 e R^9 podem, juntos com a porção -NC(O)O- do grupo R^1 ao qual eles estão ligados, formar um anel saturado ou insaturado, preferivelmente um anel de 5, 6 ou 7 membros, por exemplo um anel de oxazolidina, tal como oxazolidino-2,4-diona;

onde R^1 é $-XC(O)NR^9R^{10}$ ou $-XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, R^9 e R^{10} podem, juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel contendo nitrogênio de 5, 6 ou 7 membros;

R^2 é selecionado de hidrogênio, hidróxi, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-5}, halo, arila, aril (alquila C_{1-6})-, haloalcóxi C_{1-6} e haloalquila C_{1-8};

R^3 é selecionado de hidrogênio, hidróxi, alquila C_{1-6}, alcóxi C_{1-6}, halo, arila, aril (alquila C_{1-6})-, haloalcóxi C_{1-6} e haloalquila C_{1-6};

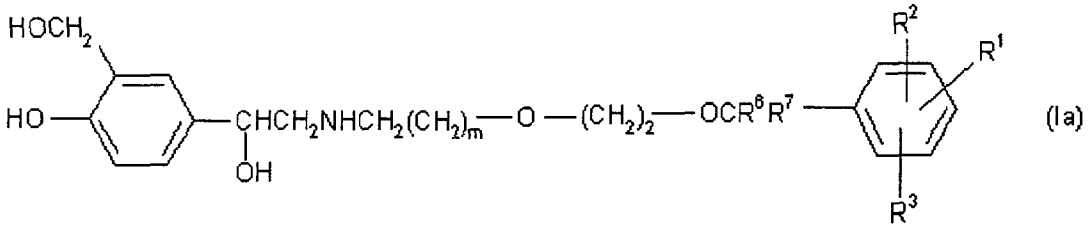
R^4 e R^5 são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} , com a condição de que o número total de átomos de carbono em R^4 e R^5 não seja maior do que 4; e,

R^6 e R^7 são independentemente selecionados de hidrogênio e alquila C_{1-4} , com a condição de que o número total de átomos de carbono em R^4 e R^5 não seja maior do que 4.

Nos compostos da fórmula (I) e (Ia), R^6 e R^7 são preferível e independentemente selecionados de hidrogênio e metila, mais preferivelmente R^6 e R 7 são ambos hidrogênio.

Nos compostos da fórmula (I), m é adequadamente 4, 5 ou 6, mais adequadamente 4 ou 5 e preferivelmente 5 e n é adequadamente 2 ou 3 e preferivelmente n é 2.

De acordo com um aspecto preferido da invenção, é fornecido um composto da fórmula (Ia)



(Ia)

ou um sal, solvato ou derivado destes fisiologicamente funcional, em que R^1, R^2, R^3, R^6 e R^7 são como definidos acima para a fórmula (I) e m é 4 ou 5.

Nos compostos das fórmulas (I) e (Ia), o grupo R^1 está preferivelmente ligado à posição para ou meta e mais preferivelmente à posição meta em relação à ligação -OCR^6R^7-. Os grupos R^2 e R^3 são cada um independente e preferivelmente ligados à posição orto ou meta, mais preferivelmente à posição orto em relação à ligação -OCR^6R^7-.

Em uma forma de realização preferida R^1 representa um substituinte como definido acima, outro que não hidrogênio, o mais preferivelmente ligado à posição meta em relação à ligação -OCR^6R^7- e R^2 e R^3 cada um representa hidrogênio.

Em uma outra forma de realização R^1 representa hidrogênio e R^2 e R^3 cada um representa um substituinte como definido acima, pelo menos um dos quais é outro que não hidrogênio e R^2 e R^3 são cada um independentemente ligados às posições orto ou meta em relação à ligação -OCR^6R^7-. Em uma forma de realização particular, quando R^2 e R^3 cada um

representa halógeno eles são preferivelmente ligados às posições orto e quando R^2 e R^3 cada um representa metila eles são preferivelmente ligados às posições meta.

Nos compostos das fórmulas (I) e (Ia) R^1 é adequadamente selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-6}, hidróxi, halo, haloalquila C_{1-6}, -$XNR^8(C)OR^9$, -$XNR^8C(O)NR^9R^{10}$, -$XNR^8SO_2R^9$, -$XSO_2NR^{11}R^{12}$, -XNR^9R^{10}, -$XNR^8C(O)OR^9$, XSR^9, $XSOR^9$, XSO_2R^9 ou de X-arila, Xhetarila ou X-arilóxi, opcionalmente substituídos como definido acima.

X é adequadamente $(CH_2)_p$ em que p é preferivelmente zero.

R^8 e R^{10} adequadamente representam hidrogênio.

R^9 adequadamente representa hidrogênio, alquila 1-6, cicloalquila C_{3-7}, arila, hetarila ou hetaril (alquila C_{1-6})-, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com alquila C_{1-6}, haloalquila C_{1-6}, -SO2 (alquila C_{1-6}), NH_2, aril (alquila C_{1-6}), aril(alquinila C_{2-6}), $NHSO_2$arila, -NH(hetaril (alquila C_{1-6}), NHC(O)arila ou NHC(O)hetarila.

R^{11} e R^{12} são adequadamente cada um independentemente selecionados de hidrogênio, alquila C_{1-6} e cicloaquila C_{3-7}.

Na definição de R^1, o termo "anel contendo nitrogênio de 5, 6 ou 7 membros" significa um anel saturado ou insaturado de 5, 6 ou 7 membros que inclui um átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 outros heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, enxofre e oxigênio. Os exemplos adequados de um tal anel incluem piperidinila, morfolinila, piridila, 2,4-diidroxipirimidinila e piperazinila.

Na definição de R^1, o termo "hetarila" significa um anel heteroaromático de 5 a 10 membros ou sistema de anel bicíclico que inclui 1, 2 ou 3 heteroátomos; independentemente selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre, tal como tienila, piridila, 2,4-diidroxipirimidinila, 2,3-diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il ou bipiridila, preferivelmente um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros.

Como aqui usado, o termo "arila" sozinho ou no termo "arilóxi" significa um sistema de anel monocíclico ou bicíclico aromático, tal como fenila, naftila ou bifenila. Preferivelmente o termo "arila" significa fenila.

Nos compostos das fórmulas (I) e (Ia), o grupo R^1 é preferivelmente selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-4}, hidróxi, halo, $-NR^8C(O)NR^9OR^{10}$ e $-NR^8SO_2R^9$ em que R^8 e R^9 são como definidos acima ou mais adequadamente em que R^8 é hidrogênio e R^9 é selecionado de hidrogênio, alquila C_{1-6}, cicloalquila C_{3-6} e arila e é opcionalmente substituído como descrito acima.

Nos compostos das fórmulas (I) e (Ia) em que o grupo R^1 é substituído com R^8 e/ou R^{10}, R^8 e/ou R^{10} são adequadamente hidrogênio.

Nos compostos das fórmulas (I) e (Ia) R^2 e R^3 são preferível e independentemente selecionados de hidrogênio, halógeno (por exemplo, flúor ou mais preferivelmente cloro), halo aquila C_{1-6} (por exemplo, CFA aquila C_{1-6} (por exemplo, metila) e fenila ou fenila substituído (por exemplo, p-metoxifenil).

Nos compostos da fórmula (I), R^4 e R^5 são preferível e independentemente selecionados de hidrogênio e metila, mais preferivelmente R^4 e R^5 são ambos hidrogênio.

Deve ser entendido que a presente invenção abrange todas as combinações de grupos particulares e preferidos descritos acima.

Os compostos preferidos da invenção incluem:

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

N-ciclo-hexil-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

4-[(1R)-2-({6-[2-(benzilóxi)etóxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidróxi-metil) fenol;

4-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida;

4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(4-iodobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol;

3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida;

2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[(1R)-1-feniletil]óxi}etóxi)hexil]amino}etil) fenol;

2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[(1S)-1-feniletil]óxi}etóxi)hexil]amino}etil) fenol;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(4-clorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol;

2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(4-metilbenzil)óxi]etóxi)-hexil)-amino]etil} fenol;

4-{(1R)-2-[(6-(2-[(2,4-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[4-(trifluorometil)benzil]óxi}-etóxi)hexil]amino}etil) fenol;

4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(3-hidroxibenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-4(metilsulfonil) benzenossulfonamida;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} metanossulfonamida;

N-{3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)piridino-3-carboxamida;

N-{3-etilfenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-(3-metilfenil) uréia;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil] uréia;

N-(3,5-diclorofenil)-N'-{2-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

N-(3-clorofenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil)-N'-(3-iodofenil) uréia;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3-aminobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}piridino-3-carboxamida;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}tiofeno-2-carboxamida;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}benzamida;

3-(benzoilamino)-N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}benzamida;

N-{3-[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]fenil}tiofeno-2-carboxamida;

N-{3-[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]fenil}nicotinamida;

N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil) benzenossulfonamida;

4-[(1R)-2-({6-[2-(1,1'-bifenil-2-ilmetóxi)etóxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil) fenol;

4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(4'-metóxi-1,1'-bifenil-2-il)metóxi]etóxi}hexil)-amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3-bromobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(3-fenoxibenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]etil} fenol;

4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(4-hidroxibenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol;

5-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}pirimidino-2,4-diol;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,5-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-dimetilbenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-

1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

4-((1R)-2-{[6-(2-{[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil]óxi}etóxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol;

2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[3-(trifluorometóxi)benzil]óxi}-etóxi)hexil]amino}etil) fenol;

2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(2-metil-1,1'-bifenil-3-il)-metóxi]etóxi}hexil)amino]etil} fenol;

3-[(2,3-diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino) hexil]óxi}-etóxi)metil]fenil}benzamida;

N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil] amino}fenil)benzamida;

N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)tiofeno-2-carboxamida;

N-(1,1'-bifenil-3-il)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

N-(3-aminofenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia;

3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-N-metilbenzenossulfonamida;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-3-[(tien-2-ilsulfonil)amino]benzamida;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(2-feniletil)-fenil] uréia;

3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenilcarbamato de ciclopentila;

5-{3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}-amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-il}pirimidino-2,4(1 H,3 H)-diona;

4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-(2-[(3-iodobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-etil}-2-(hidroximetil) fenol,

3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol;

N-ciclo-hexil-3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida;

N{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino] benzamida;

4[(1R)-2-({6-[2-({3-[(2,3-diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]benzil}óxi)etóxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil) fenol;

N-ciclopropil-3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil] uréia;

N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-pentil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia,

N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-pentil]óxi}propóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia;

N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-heptil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia;

N-(3-{[({3-[(2-{[5-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-

(hidroximetil)fenil]etil}-amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil] amino}fenil) nicotinamida;

N-(3-{[({3-[(3-{[5-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]óxi}propóxi)metil]fenil}amino)carbonil] amino}fenil)-nicotinamida;

N-(3-{[({3-[(3-{[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]óxi}propóxi)metil]fenil}amino)carbonil] amino}fenil)-nicotinamida;

N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil} metanossulfonamida;

N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]óxi}prop)metil]fenil} metanossulfonamida;

N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]óxi}etóxi)metil]fenil} metanossulfonamida;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}benzenossulfonamida;

4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(dimetilamino)benzil]óxi}etóxi)hexil] amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidroximetil) fenol;

3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]-N,N,N-trimetilbenzenamínio;

N-{4-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia;

4{(1R)-2-[(5-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}pentil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

e sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais destes.

Os compostos particularmente preferidos da invenção incluem:

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia;

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)piridino-3-carboxamida;

4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(3-hidroxibenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]etil}-2(hidroximetil) fenol;

4{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-dimetilbenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)-pentil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia;

e sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais destes.

Os compostos particularmente preferidos da invenção ainda incluem:

4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

e sais e solvatos destes.

Os compostos das fórmulas (I) e (Ia) incluem um centro assimétrico, isto é o átomo de carbono do grupo



A presente invenção inclui tanto o enanciômero (S) quanto o (R) na forma substancialmente pura ou misturados em quaisquer proporções.

Similarmente, onde R^4 e R^5 são grupos diferentes ou onde R^6 e R^7 são grupos diferentes, o átomo de carbono ao qual eles estão ligados é um

centro assimétrico e a presente invenção inclui tanto o isômero (S) quanto o (R) nestes centros na forma substancialmente pura ou misturados em quaisquer proporções.

Assim, os compostos das fórmulas (I) e (Ia) incluem todos os enanciômeros e diastereoisômeros assim como misturas destes em quaisquer proporções.

Os sais e solvatos de compostos das fórmulas (I) e (Ia) que são adequados para o uso na medicina são aqueles em que o contraíon ou solvente associado é farmaceuticamente aceitável. Entretanto, os sais e solvatos tendo contraíons ou solventes associados não farmaceuticamente aceitáveis estão dentro do escopo da presente invenção, por exemplo, para o uso como intermediários na preparação de outros compostos das fórmulas (I) e (Ia) e seus sais, solvatos farmaceuticamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais.

Pelo termo "derivado fisiologicamente funcional" é intencionado um derivado químico de um composto da fórmula (I) ou (Ia) tendo a mesma função fisiológica como o composto livre da fórmula (I) ou (Ia), por exemplo, sendo conversível no corpo para ele. De acordo com a presente invenção, os exemplos de derivados fisiologicamente funcionais incluem os ésteres.

Os ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) e (Ia) podem ter um grupo hidroxila convertido a um éster de alquila C_{1-6}, arila, aril aquila C_{1-6} ou de aminoácido.

Os sais adequados de acordo com a invenção incluem aqueles formados com ácidos ou bases tanto orgânicos quanto inorgânicos. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles formados a partir dos ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, lático, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, fenilacético, fenil acético substituído com exemplo, metoxifenil acético, sulfâmico, sulfanílico,

succínico, oxálico, fumárico, maléico, málico, glutâmico, aspártico, oxaloacético, metanossulfônico, etanossulfônico, arilsulfônico (por exemplo p-toluenossulfônico, benzenossulfônico, naftalenossulfônico ou naftaleno-dissulfônico), salicílico, glutárico, glicônico, tricarbalílico, mandélico, cinâmico, cinâmico substituído (por exemplo, cinâmico substituído metila, metóxi, halo ou fenila, incluindo o ácido 4-metil e 4-metóxi-cinâmico e ácido α-fenil cinâmico), ascórbico, oléico, naftóico, hidroxinaftóico (por exemplo 1- ou 3-hidróxi-2-naftóico), naftalenoacrílico (por exemplo naftaleno-2-acrílico), benzóico, 4-metoxibenzóico, 2- ou 4-hidroxibenzóico, 4-cloro-benzóico, 4-fenilbenzóico, bezenoacrílico (por exemplo 1,4benzeno-diacrílico) e isetiônico. os sais básicos farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de amônio, sais de metal alcalino tais como aqueles de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso tais como aqueles de cálcio e magnésio e sais com bases orgânicas tais como diciclo-hexil amina e N-metil-D-glicamina.

Vantajosamente, os compostos preferidos da invenção tais como o 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol são fornecidos na forma de um sal cristalino, por exemplo selecionado daqueles exemplificados na seção experimental abaixo. Os ditos sais cristalinos têm propriedades físicas favoráveis tais como higroscopicidade baixa e/ou estabilidade melhorada.

Como mencionado acima, os compostos das fórmulas (I) e (Ia) são agonistas do adrenorreceptor β2 seletivos como demonstrado usando a leitura de gene funcional ou repórter a partir de linhagens celulares transfectadas com beta-adrenorreceptores humanos como descrito abaixo. Os compostos de acordo com a presente invenção também têm o potencial para combinar a duração longa do efeito com o início rápido da ação, Além disso, certos compostos têm mostrado um índice terapêutico melhorado em modelos de animal em relação aos broncodilatadores β2-agonistas de ação longa

existente. Além disso, os compostos da invenção demonstram propriedades farmacocinéticas que reduzirão a exposição sistêmica em relação aos broncodilatadores agonistas de beta2 de ação longa existentes. Como tais, os compostos da invenção podem ser adequados para a administração uma vez ao dia.

Portanto, os compostos das fórmulas (I) e (Ia) e seus sais, solvatos farmaceuticamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais têm uso na profilaxia e tratamento de condições clínicas para as quais um agonista de β2-adrenorreceptor seletivo é indicado. Tais condições incluem doenças associadas com a obstrução das vias aéreas reversível tais como asma, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (COPD) (por exemplo, bronquite crônica e ofegante, enfisema), infecção do trato respiratório e doença do trato respiratório superior (por exemplo, rinite, incluindo a rinite sazonal e a alérgica).

Outras condições que podem ser tratadas incluem trabalho de parto prematuro, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças de pele (por exemplo doenças de pele inflamatórias, alérgicas, psoriáticas e proliferativas), condições onde a diminuição da acidez péptica é desejável (por exemplo ulceração péptica e gástrica) e doença de diminuição da massa muscular.

Conseqüentemente, a presente invenção fornece um método para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica em um mamífero, tal como um ser humano, para a qual um agonista adrenorreceptor β2 seletivo é indicado, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional. Em particular, a presente invenção fornece um tal método para a profilaxia ou tratamento de uma doença associada com a obstrução das vias aéreas reversível tal como a asma, doença pulmonar obstrutiva crônica

(COPD), infecção do trato respiratório ou doença do trato respiratório superior. Em um outro aspecto a presente invenção fornece um tal método para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica selecionada de trabalho de parto prematuro, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças de pele (por exemplo doenças de pele inflamatórias, alérgicas, psoriáticas e proliferativas), condições onde a diminuição da acidez péptica é desejável (por exemplo ulceração péptica e gástrica) ou doença de diminuição da massa muscular.

Na alternativa, também é fornecido um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional para o uso em terapia médica, particularmente, para o uso na profilaxia ou tratamento de uma condição clínica em um mamífero, tal como um ser humano, para a qual um agonista adrenorreceptor B2 seletivo é indicado. Em particular, é fornecido um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional para a profilaxia ou tratamento de um doença associada com a obstrução das vias aéreas reversível tal como a asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), infecção do trato respiratório ou doença do trato respiratório superior. Em um outro aspecto, é fornecido um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica selecionada de trabalho de parto prematuro, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças de pele (por exemplo doenças de pele inflamatórias, alérgicas, psoriáticas e proliferativas), condições onde a diminuição da acidez péptica é desejável (por exemplo ulceração péptica e gástrica) ou doença de diminuição da massa muscular.

A presente invenção também fornece o uso de um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou de um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional na fabricação de um medicamento

para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica para a qual um agonista adrenorreceptor β2 seletivo é indicado, por exemplo uma doença associada com a obstrução das vias aéreas reversível tal como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), infecção do trato respiratório ou doença do trato respiratório superior. Em um outro aspecto, é fornecido um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional na fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma condição clínica selecionada de trabalho de parto prematuro, depressão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças de pele (por exemplo doenças de pele inflamatórias, alérgicas, psoriáticas e proliferativas), condições onde a diminuição da acidez péptica é desejável (por exemplo ulceração péptica e gástrica) e doença de diminuição da massa muscular.

A quantidade de um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou de um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional que é requerida para se obter um efeito terapêutico, naturalmente, variará com o composto particular, a via de administração, o paciente sob tratamento e o distúrbio ou doença particulares que são tratados. Os compostos da invenção podem ser administrados pela inalação a uma dose de 0,0005 mg a 10 mg, preferivelmente de 0,005 mg a 0,5 mg. A faixa de dose para seres humanos adultos é no geral de 0,0005 mg a 100 mg por dia e preferivelmente de 0,01 mg a 1 mg por dia.

Embora seja possível para o composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional serem administrados sozinhos, é preferível apresentá-lo como uma formulação farmacêutica.

Conseqüentemente, a presente invenção ainda fornece uma formulação farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes

fisiologicamente funcional e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis e opcionalmente um ou mais outros ingredientes terapêuticos.

Os compostos e formulações farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser usados em combinação com ou incluem um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo agentes anti-inflamatórios, agentes anticolinérgicos (particularmente um antagonista do receptor de M1, M2, M1 / M2 ou M3), outros agonistas de adrenorreceptor β2, agentes antiinfecciosos (por exemplo antibióticos, antivirais) ou antiistaminas. A invenção assim fornece, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional juntos com um ou mais outros agentes terapeuticamente ativos, por exemplo, um agente anti-inflamatório (por exemplo um corticosteróide ou um NSAID), um agente anticolinérgico, um outro agonista de adrenorreceptor β2, um agente antiinfeccioso (por exemplo um antibiótico ou um antiviral) ou uma antiistamina. Preferidas são as combinações compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional juntos com um corticosteróide, e/ou um anticolinérgico e/ou um inibidor de PDE-4. As combinações preferidas são aquelas compreendendo um ou dois outros agentes terapêuticos.

Estará evidente a uma pessoa habilitada na técnica que, onde apropriado, os outros ingredientes terapêuticos podem ser usados na forma de sais, (por exemplo como sais de metal alcalino ou de amina ou como sais de adição de ácido) ou pró medicamentos ou como ésteres (por exemplo ésteres de alquila inferior) ou como solvatos (por exemplo hidratos) para otimizar a atividade e/ou estabilidade e/ou características físicas (por exemplo solubilidade) do ingrediente terapêutico. Estará evidente também que onde apropriado, os ingredientes terapêuticos podem ser usados na forma oticamente pura.

Os agentes anti-inflamatórios adequados incluem corticosteróides e NSAIDs. Os corticosteróides adequados que podem ser usados em combinação com os compostos da invenção são aqueles corticosteróides orais e inalados e seus pró medicamentos que têm atividade antiinflamatória. Os exemplos incluem metil prednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico, éster S-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il) do ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-17α-propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico, éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidróxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico, ésteres de beclometasona (por exemplo o éster 17-propionato ou o éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por exemplo o éster de furoato), triancinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541 e ST-126. Os corticosteróides preferidos, incluem o propionato de fluticasona e o éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico e o éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-11β-hidróxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)óxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico, mais preferivelmente o éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico.

Os NSAIDs adequados incluem cromoglicato de sódio, nedocromil sódico, inibidores de fosfodiesterase (PDE) (por exemplo teofilina, inibidores de PDE4 ou inibidores de PDE3 / PDE4 mistos), antagonistas de leucotrieno, inibidores da síntese de leucotrieno, inibidores de NOS, inibidores da triptase e elastase, antagonistas da integrina beta-2 e agonistas ou antagonistas do receptor de adenosina (por exemplo agonistas da

adenosine 2α), antagonistas de citocina (por exemplo antagonistas de quimiocina) ou inibidores da síntese de citocina. Outros agonistas do adrenorreceptor β2 adequados incluem salmeterol (por exemplo como o xinafoato), salbutamol (por exemplo como o sulfato ou a base livre), formamoterol (por exemplo como o fumarato), fenoterol ou terbutalina e sais destes.

De interesse particular é o uso do composto da fórmula (I) em combinação com um inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE4) inibidor ou um inibidor de PDE3 / PDE4 misto. O inibidor específico de PDE4 útil neste aspecto da invenção pode ser qualquer composto que é conhecido por inibir a enzima PDE4 ou que é descoberto atuar como um inibidor de PDE4 e que são apenas inibidores de PDE4, não os compostos que inibem outros membros da família PDE assim como o PDE4. No geral é preferido usar um inibidor de PDE4 que tenha uma relação IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior quanto ao IC_{50} para a forma catalítica de PDE4 que liga rolipram com uma afinidade alta dividida pela IC_{50} para a forma que liga rolipram com uma afinidade baixa. Para os propósitos desta divulgação, o sítio catalítico cAMP que liga R e S rolipram com uma afinidade baixa é denominado o sítio de ligação de "afinidade baixa" (LPDE 4) e as outras formas deste sítio catalítico que liga rolipram com uma afinidade alta são denominadas o sítio de ligação de "afinidade alta" (HPDE 4). Este termo "HPDE4" não deve ser confundido com o termo "hPDE4" que é usado para denotar PDE4 humana. Experimentos iniciais foram conduzidos para estabelecer e validar um ensaio de ligação de [^{3}H]-rolipram. Os detalhes deste trabalho são dados no Ensaios de Ligação descrito em detalhes abaixo.

Os inibidores de PDE4 preferidos para o uso nesta invenção serão aqueles compostos que têm uma relação terapêutica salutar, isto é, compostos que preferencialmente inibem a atividade catalítica de cAMP onde a enzima está na forma que liga rolipram com uma afinidade baixa, reduzindo

deste modo os efeitos colaterais que aparentemente estão ligados à inibição da forma que liga rolipram com uma afinidade alta. Um outro modo para estabelecer isto é que os compostos preferidos terão uma relação de IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior com respeito à IC_{50} para a forma catalítica de PDE4 que liga rolipram com uma afinidade alta dividida pela IC_{50} para a forma que liga rolipram com uma afinidade baixa.

Um outro refinamento deste padrão é que de um em que o inibidor de PDE4 tem uma relação de IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior; a dita relação é a relação do valor de IC_{50} para competir com a ligação de 1 nM de [^{3}H]R-rolipram a uma forma de PDE4 que liga rolipram com uma afinidade alta em relação ao valor de IC_{50} para inibir a atividade catalítica de PDE4 de uma forma que liga rolipram com uma afinidade baixa usando 1 μM de [^{3}H]-cAMP como o substrato.

Os exemplos de inibidores de PDE4 úteis são:

(R)-(+)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentylóxi)-4-metoxifenila]-2-pirrolidona;

(R)-(+)-1-(4-bromobenzil)-4-[(3-ciclopentylóxi)-4-metoxifenila]-2-pirrolidona;

3-(ciclopentilóxi-4-metoxifenil)-1-(4-N-[N2-ciano-S-metil-isotioureído]-benzil)-2-pirrolidona;

Ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-carboxílico);

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropylmetóxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexan-1 -01];

[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidino-2-ilideno]acetato de (R)-(+)-etila; e

[4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)pirrolidino-2-ilideno]acetato de (S)-(-)-etila.

Os mais preferidos são aqueles inibidores de PDE4 que tem

uma relação de IC_{50} maior do que 0,5 e particularmente aqueles compostos tendo uma relação maior do que 1,0. Os compostos preferidos são ácido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentilóxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-carboxílico, 2-carbometóxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometóxifenil)ciclo-hexan-1-ana e cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetóxi-4-difluorometoxifenil) ciclo-hexan-1- ona; estes são exemplos de compostos que se ligam preferencialmente ao sítio de ligação de afinidade baixa e que têm uma relação de IC_{50} de 0,1 ou maior.

Outros compostos de interesse incluem:

Os compostos apresentados na Patente U.S. 5.552.438 concedida em 03 de setembro de 1996; esta Patente e os compostos que ela divulga são aqui incorporados na totalidade por referência. O composto de interesse particular, que é divulgado na Patente U.S. 5.552.438, é o ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentilóxi)-4-metoxifenil]ciclo-hexano-1-carboxílico (também conhecido como cilomalast) e seus sais, ésteres, pró medicamentos ou formas físicas; AWD-12-281 da Asta Medica (Hofgen, N. *et al.* 15th EFMC Int Symp Med Chem (6 a 10 de setembro, Edinburgh) 1998, Abst P.98; referência CAS Nº 247584020-9); um derivado de 9-benziladenina nomeado NCS-613 (INSERM); D-4418 da Chiroscience e Schering-Plough; um inibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) e atribuído à Pfizer; um derivado de benzodioxol divulgado pela Kyowa Hakko na WO 99 / 16766; K-34 da Kyowa Hakko; V-11294A da Napp (Landells, L. J. *et al.* Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19 a 23 de setembro, Geneva) 1998] 1998, 12 (Supl. 28): Abst P2393); roflumilast (referência CAS Nº 162401-32-3) e uma ftalazinona (WO 99 / 47505, a divulgação da qual é aqui incorporada por referência) da Byk-Gulden; Pumafentrina, (-)-p-[(4*a*R*, 10*b*S*)-9-etóxi-1,2,3,4,4a,10b-hexaidro-8metóxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que é um inibidor de PDE3 / PDE4 misto que foi preparado e publicado pela Byk-

Gulden, agora Altana, arofilina sob desenvolvimento pela Almirall-Prodesfarma; VM554 / A565 da Vemalis; ou T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. *et al.* J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162) e T2585.

Outros inibidores de PDE-4 e PDE3 / PDE4 mistos possíveis incluem aqueles listados na WO 01 / 13953, a divulgação da qual é aqui incorporada por referência.

Ensaios de Ligação de Fosfodiesterase e Rolipram

Método de Ensaio 1A

O monócito isolado humano PDE4 e hrPDE (PDE4 recombinante humano) foi determinado existir primariamente na forma de afinidade baixa. Por este motivo, a atividade dos compostos de teste contra a forma de afinidade baixa de PDE4 pode ser avaliada usando ensaios padrão para a atividade catalítica de PDE4 utilizando 1 μM de [^{3} H]cAMP como um substrato (Torphy *et al.*, J. of Biol. Chem., Vol. 267, Nº 3 páginas 1798 a 1804, 1992).

Os sobrenadantes de alta velocidade de cérebro de rato foram usados como uma fonte de proteína e ambos os enanciômeros de [^{3} H]-rolipram foram preparados para uma atividade específica de 25,6 Ci / mmol. As condições de ensaio padrão foram modificadas a partir do procedimento publicado para ser idêntico às condições de ensaio de PDE, exceto para o último dos cAMP: 50 mM de Tris HCl (pH 7,5), 5 mM de $MgCl_2$, 50 μM de 5'-AMP e 1 nM de [^{3} H]-rolipram (Torphy *et al.*, J. of Biol. Chem., Vol. 267, Nº 3 páginas 1798 a 1804, 1992). O ensaio foi conduzido durante 1 hora a 30° C. A reação foi terminada e o ligando ligado foi separado do ligando livre usando um colhedor de célula Brandel. A competição para o sítio de ligação de afinidade alta foi avaliada sob condições que foram idênticas àquelas usadas para medir a atividade PDE de afinidade baixa, exceto que [^{3} H]-cAMP não estava presente.

Método de ensaio 1B

Medição da Atividade de Fosfodiesterase

A atividade de PDE foi ensaiada usando um ensaio de enzima [^{3} H]cAMP SPA ou [^{3} H]cGMP SPA como descrito pelo fornecedor (Amersham Life Sciences). As reações foram conduzidas em placas de 96 reservatórios na temperatura ambiente, em 0,1 ml de tampão de reação contendo (concentrações finais): 50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 8,3 mM de $MgCl_2$, 1,7 mM de EGTA, [^{3} H]cAMP ou [3 H]cGMP (aproximadamente 2000 dpm / pmol), enzima e várias concentrações dos inibidores. O ensaio foi deixado prosseguir durante 1 hora e foi terminado pela adição de 50 µl de pérolas de SPA silicato de ítrio na presença de sulfato de zinco. As placas foram agitadas e deixadas repousar na temperatura ambiente durante 20 min. A formação de produto radiorrotulado foi avaliada pela espectrometria de cintilação.

Ensaio de ligação de [^{3} H]R-rolipram

O ensaio de ligação de [^{3} H]R-rolipram foi realizado pela modificação o método de Schneider e colaboradores, ver Nicholson, *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., Vol. 12, páginas 19 a 27 (1991) e McHale *et al.*, Mol. Pharmacol., Vol. 39, 109 a 113 (1991). O R-Rolipram se liga ao sítio catalítico de PDE4 ver Torphy *et al.*, Mol. Pharmacol., Vol. 39, páginas 376 a 384 (1991). Conseqüentemente, a competição para a ligação de [^{3} H]R-rolipram fornece uma confirmação independente das potências inibidoras de PDE4 de competidores não rotulados. O ensaio foi realizado a 30° C durante 1 hora em 0,5 µl de tampão contendo (concentrações finais): 50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM de $MgCl_2$, 0,05% de albumina sérica bovina, 2 nM de [3 H]R-rolipram (5,7 x 104 dpm / pmol) e várias concentrações de inibidores não radiorrotulados. A reação foi interrompida pela adição de 2,5 ml de tampão de reação gelado (sem [^{3} H]-R-rolipram) e filtração a vácuo rápida (Coletor de Célula Brandel) através de filtros Whatman GF / B que foram embebidos em polietilenimina a 0,3 %. Os filtros foram lavados com um

adicional de 7,5 ml de tampão frio, secados e contados por intermédio da espectrometria de cintilação líquida.

Os agentes anticolinérgicos adequados são aqueles compostos que atuam como antagonistas no receptor muscarínico, em particular aqueles compostos que são antagonistas dos receptores M_1 e M_2. Os compostos exemplares incluem os alcalóides das plantas beladona como ilustrado pelas contrapartes de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estes compostos são normalmente administrados como um sal, que são aminas terciárias. Estes medicamentos, particularmente as formas salinas, são facilmente disponíveis a partir de várias fontes comerciais ou pode ser fabricados ou preparados a partir dos dados da literatura por intermédio, a saber, de:

Atropina - CAS-51-55-8 ou CAS-51-48-1 (forma anidra), sulfato de atropina - CAS-590899-6; óxido de atropina - CAS-4438-22-6 ou seu sal de HCl - CAS-4574-60-1 e nitrato de metilatropina - CAS-52-88-0.

Homatropina - CAS-87-00-3, sal de bromidreto - CAS-51-56-9, sal de metilbrometo -CAS-80-49-9.

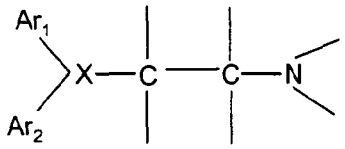
Hiosciamina (d, CAS-101-31-5, sal de bromidreto - CAS-306-03-6 e sal de sulfato -CAS-6835-16-1.

Escopolamina - CAS-51-34-3, sal de bromidreto - CAS-6533-68-2, sal de metilbrometo CAS-155-41-9.

Os anticolinérgicos preferidos incluem ipratrópio (por exemplo como o brometo), vendido sob o nome Atrovent, oxitrópio (por exemplo como o brometo) e tiotrópio (por exemplo como o brometo) (CAS-139404-48-1). Também de interesse são: metantelina (CAS-53-46-3), brometo de propantelina (CAS- 50-34-9), metil brometo de anisotropina ou Valpin 50 (CAS- 80-50-2), brometo de clidínio (Quarzan, CAS-3485-62-9), coporrolato (Robinul), iodeto de isopropamida (CAS-71-81-8), brometo de mepenzolato (Patente U.S. 2.918.408), cloreto de tridiexetila (Pathilone,

CAS-4310-35-4) e metilsulfato de hexocíclio (Tral, CAS-11563-9). Ver também cloridreto de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), cloridreto de triexifenidil (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-2986897-1), telenzapina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 ou metoctramina e os compostos divulgados na WO 01 / 04118, a divulgação da qual é aqui incorporada por referência.

As antiistaminas adequadas (também aludidas como antagonistas do receptor Hi) incluem qualquer um ou mais dos numerosos antagonistas conhecidos que inibem os receptores Hi e são seguros para o uso humano. Todos são inibidores reversíveis, competitivos da interação da histamina com os receptores Hi. A maioria destes inibidores, principalmente a primeira geração de antagonistas, têm uma estrutura de núcleo, que pode ser representada pela seguinte fórmula.



Esta estrutura generalizada representa três tipos de antiistaminas no geral disponíveis: etanolaminas, etilenodiaminas e alquilaminas. Além disso, outra primeira geração de antiistaminas incluem aquelas que podem ser caracterizadas como fundamentadas na piperizina e fenotiazinas. A segunda geração de antagonistas, que são não sedativos, têm uma relação de estrutura-atividade similar em que eles retêm o grupo etileno do núcleo (as alquilaminas) ou imitam o grupo amina terciário com piperizina ou piperidina. Os antagonistas exemplares são como segue:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, cloridreto de difenitidramina e dimenidrinato.

Etilenodiaminas: maleato de pirilamina, tripelenamina HCl e citrato de tripelenamina.

Alquilaminas: clorofeniramina e seus sais tais como o sal de

maleato e acrivastina.

Piperazinas: hidroxizina HCl, pamoato de hidroxizina, ciclizina HCl, lactato de ciclizina, meclizina HCl e cetirizina HCl.

Piperidinas: Astemizol, levocabastina HCl, loratadina ou seu análogo descarboetóxi e terfenadina e cloridreto de fexofenadina ou um outro sal farmaceuticamente aceitável.

O cloridreto de azelastina é ainda um outro antagonista do receptor H_1 que pode ser usado em combinação com um inibidor de PDE4.

Os exemplos de anti-histaminas preferidos incluem metapirileno e loratadina.

A invenção fornece assim, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional juntos com um inibidor de PDE4.

A invenção fornece assim, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional juntos com um corticosteróide.

A invenção fornece assim, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional juntos com um anticolinérgico.

A invenção fornece assim, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional juntos com uma antiistamina.

A invenção fornece assim, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional

juntos com um inibidor de PDE4 e um corticosteróide.

A invenção fornece assim, em um outro aspecto, uma combinação compreendendo um composto da fórmula (I) um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional juntos com um anticolinérgico e um inibidor de PDE-4.

As combinações aludidas acima podem ser convenientemente apresentadas para o uso na forma de uma formulação farmacêutica e assim formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação como definida acima junto com um diluente ou carreador fisiologicamente aceitáveis representam um outro aspecto da invenção.

Os compostos individuais de tais combinações podem ser administrados seqüencial ou simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas. As doses apropriadas de agentes terapêuticos conhecidos serão facilmente avaliadas por aqueles habilitados na técnica.

Daqui em diante, o termo "ingrediente ativo" significa um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato farmaceuticamente aceitáveis ou derivado destes fisiologicamente funcional.

As formulações incluem aquelas adequadas para a administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), inalação (incluindo poeira ou névoa de partícula fina que podem ser geradas por meio de vários tipos de aerossóis, nebulizadores ou insufladores de dose medida), retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), embora a via mais adequada possa depender, por exemplo, da condição e distúrbio do receptor. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de levar o ingrediente ativo em associação com o carreador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. No geral as formulações são preparadas

levando-se uniforme e intimamente em associação o ingrediente ativo com carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos ou ambos e depois, se necessário, dar forma ao produto na formulação desejada.

As formulações da presente invenção adequadas para a administração oral podem ser apresentadas como unidades separadas tais como cápsulas, selos ou tabletes cada um contendo uma quantidade pré determinada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo também pode ser apresentado como um bolo, electuário ou pasta.

Um tablete pode ser fabricado pela compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os tabletes comprimidos podem ser preparados comprimindo-se em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma isenta de fluxo tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, agente de lubrificação, ativo de superfície ou dispersante. Os tabletes moldados podem ser fabricados moldando-se em uma máquina adequada uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os tabletes podem ser opcionalmente revestidos ou entalhados e podem ser formulados de modo a fornecer liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo neles.

As formulações para a administração parenteral incluem soluções de injeção estéril aquosas e não aquosas que podem conter anti-oxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessadores. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou dose múltipla, por exemplo ampolas seladas e frascos e podem ser

armazenadas em uma condição seca por congelamento (liofilizada) requerendo apenas a adição do carreador líquido estéril, por exemplo solução salina ou água para injeção, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões de injeção extemporânea podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e tabletes dos tipos anteriormente descritos.

As composições de pó seco para a liberação tópica ao pulmão por inalação podem ser, por exemplo, apresentadas em cápsulas e cartuchos por exemplo de gelatina ou bolhas por exemplo de folha de alumínio laminado, para o uso em um inalador ou insuflador. As formulações no geral contêm uma mistura em pó para a inalação do composto da invenção e uma base de pó adequada (substância carreadora) tal como lactose ou amido. O uso de lactose é preferido. Cada cápsula ou cartucho pode no geral conter entre 20 μg a 10 mg do composto da fórmula (I) opcionalmente em combinação com um outro ingrediente terapeuticamente ativo. Alternativamente, o composto da invenção podem ser apresentado sem excipientes. A embalagem da formulação pode ser adequada para a liberação da dose unitária ou da dose múltipla. No caso da liberação de dose múltipla, a formulação pode ser pré medida (por exemplo, como em Diskus, ver a GB 2242134 ou Diskhaler, ver a GB 2178965, 2129691 e 2169265) ou medida no uso (por exemplo, como em Turbuhaler, ver a EP 69715). Um exemplo de um dispositivo de dose unitária é o Rotahaler (ver a GB 2D64336). O dispositivo de inalação Diskus compreende uma tira alongada formada de uma folha base tendo um pluralidade de recessos espaçados ao longo do seu comprimento e uma folha tampa hermética mas retiravelmente selada a ela para definir uma pluralidade de recipientes, cada recipiente tendo nele uma formulação inalável contendo um composto da fórmula (I) preferivelmente combinado com lactose. Preferivelmente, a tira é suficientemente flexível para ser enrolada em um rolo. A folha tampa e a folha base preferivelmente terão porções de extremidade em ponta que não são seladas umas às outras e pelo menos uma

das ditas porções de extremidade em ponta é construídas para serem ligadas a um meio de enrolamento. Também, preferivelmente o selo hermético entre as folhas de base e tampa estende-se em sua largura total. A folha de tampa pode ser preferivelmente retirada da folha base em uma direção longitudinal a partir de uma primeira extremidade da dita folha base.

Composições de pulverização para a liberação tópica ao pulmão pela inalação podem ser por exemplo formuladas como soluções ou suspensões aquosas ou como aerossóis liberadas a partir de embalagens pressurizadas, tais como um inalador de dose medida, com o uso de um propelente liquefeito adequado. As composições aerossóis adequadas durante a inalação podem ser uma suspensão ou uma solução e no geral contém o composto da fórmula (I) opcionalmente em combinação com um outro ingrediente terapeuticamente ativo e um propelente adequado tal como um fluorocarbono ou clorofluorocarbono contendo hidrogênio ou misturas destes, particularmente hidrofluoroalcanos, por exemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2 - tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3 -heptafluoro-n-propano ou uma mistura destes. O dióxido de carbono ou outro gás adequado também podem ser usados como propelentes. A composição aerossol pode ser livre de excipiente ou pode opcionalmente conter excipientes de formulação adicionais bem conhecidos na técnica tais como tensoativos por exemplo, ácido oléico ou lecitina e co-solventes por exemplo, etanol. As formulações pressurizadas no geral serão retidas em um tubo (por exemplo, um tubo de alumínio) fechado com uma válvula (por exemplo, uma válvula de medição) e adaptada em um atuador fornecido com um bocal.

Os medicamentos para a administração por inalação desejavelmente têm um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula ótimo durante a inalação no sistema brônquico é usualmente de 1 a 10 μm, preferivelmente de 2 a 5 μm. as partículas tendo um tamanho acima

de 20 μm são no geral muito grandes quando inaladas para atingir as vias aéreas pequenas. Para se obter estes tamanhos de partícula as partículas do ingrediente ativo como produzidas podem ser reduzidas no tamanho por meio convencional por exemplo, pela micronização. A fração desejada pode ser separada pela classificação a ar ou peneiramento.

Preferivelmente, as partículas serão cristalinas. Quando um excipiente tal como a lactose é utilizado, no geral, o tamanho de partícula do excipiente será muito maior do que o medicamento inalado dentro da presente invenção. Quando o excipiente é a lactose tipicamente estará presente como lactose moída, em que não mais do que 85 % das partículas de lactose terão um MMD de 60 a 90 μm e não menos do que 15 % terão um MMD de menos do que 15 μm.

As pulverizações intranasais podem ser formuladas com veículos aquosos ou não aquosos com a adição de agentes tais como agentes espessantes, sais de tampão ou ácido ou álcali para ajustar o pH, agentes ajustadores da isotonicidade ou anti-oxidantes.

Soluções para a inalação pela nebulização podem ser formuladas com um veículo aquoso com a adição de agentes tais como ácido ou álcali, sais de tampão, agentes ajustadores da isotonicidade ou antimicrobianos. Eles podem ser esterilizados pela filtração ou aquecimento em uma autoclave ou apresentados como um produto não estéril.

As formulações para a administração retal podem ser apresentados como um supositório com os carreadores usuais tais como manteiga de cacau ou polietileno glicol.

Formulações para a administração tópica na boca, por exemplo bucal ou sublingualmente, incluem pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base aromatizada tal como sacarose e acácia ou tragacanto e pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia.

As formulações de dosagem unitária preferidas são aquelas contendo uma dose eficaz, como anteriormente relatada ou uma fração apropriada desta, do ingrediente ativo.

Deve ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações desta invenção podem incluir outros agentes convencionais na técnica considerando-se o tipo da formulação em questão, por exemplo aqueles adequados para a administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para preparar um composto da fórmula (I) ou (Ia) ou um sal, solvato ou derivado destes fisiologicamente funcionais que compreendem um processo como descrito abaixo seguido onde necessário ou desejado por uma ou mais das seguintes etapas em qualquer ordem:

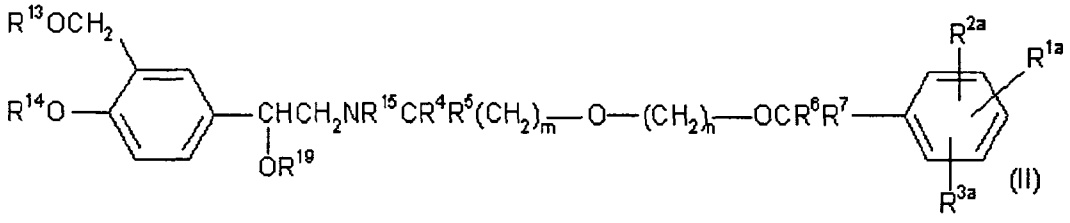
(i) a remoção opcional de quaisquer grupos de proteção;

(ii) separação opcional de um enanciômero ou diastereoisômero a partir de uma mistura de enanciômeros ou diastereoisômeros;

(iii) a conversão opcional do produto a um sal, solvato correspondente ou derivado destes fisiologicamente funcional.

(iv) conversão opcional de um grupo R^{1a}, R^{2a} e/ou R^{3a} a um grupo R^1, R^2 e/ou R^3 respectivamente.

Em um processo geral (A), um composto da fórmula (I) ou (Ia) pode ser obtido pela desproteção de um intermediário protegido, por exemplo da fórmula (II):



ou um sal ou solvato deste, em que R^4, R^5, R^6, R^7, m e n são como definidos para o composto da fórmula (I) ou (Ia) e R^{1a}, R^{2a} e R^{3a} são

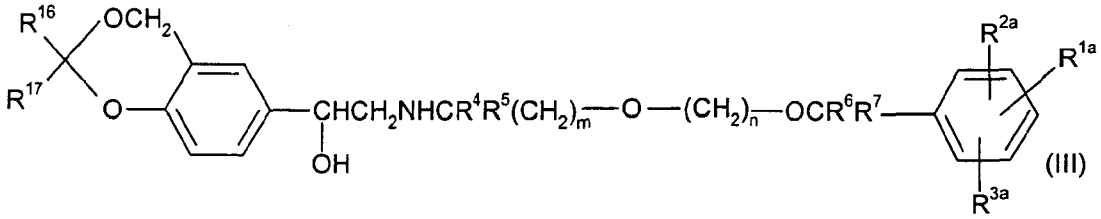
cada um independentemente o mesmo como R^1, R^2 e R^3 respectivamente como definidos para o composto das fórmulas (I) ou (Ia) ou um precursor para o dito grupo R^1, R^2 ou R^3 e R^{13}, R^{14} e R^{15} são cada um independentemente hidrogênio ou um grupo de proteção fornecido contanto que pelo menos um de R^{13}, R^{14} e R^{15} é um grupo de proteção e R^{19} é hidrogênio ou um grupo de proteção.

Os grupos de proteção adequados podem ser quaisquer grupos de proteção convencionais tais como aqueles descritos em "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W Greene e Peter G M Wuts, 3ª edição (John Wiley & Sons, 1999). Os exemplos de grupos de proteção de hidroxila adequados representados por R^{13} e R^{14} são ésteres tais como éster de acetato, grupos araquila tais como benzila, difenilmetila ou trifenilmetila e tetraidropiranila, Os exemplos de grupos de proteção de amino adequados representados por R^{15} incluem grupos benzila, α-metilbenzila, difenilmetila, trifenilmetila, benziloxicarbonila, terc-butoxicarbonila e acila tais como tricloroacetila ou trifluoroacetila.

Como será avaliado pela pessoa habilitada na técnica, o uso de tais grupos de proteção podem incluir a proteção ortogonal de grupos nos compostos da fórmula (II) para facilitar a remoção seletiva de um grupo na presença de um outro, permitindo assim a funcionalização seletiva de uma função amino ou hidroxila única. Por exemplo, o grupo -CH(OH) pode ser ortogonalmente protegido como $CHOR^{19}$ usando, por exemplo, um grupo triaquilsilila tal como trietilsilila. Uma pessoa habilitada na técnica também avaliará outras estratégias de proteção ortogonal, disponíveis por meios convencionais como descritos em Theodora W Greene (ver acima).

A desproteção para produzir um composto da fórmula (I) ou (Ia) pode ser efetuada usando técnicas convencionais. Estará evidente às pessoas habilitadas na técnica que o método de desproteção utilizado não deve efetuar a clivagem da porção $-OCR^8R^7$.

Quando R^{13} e/ou R^{14} são tetraidropiranila estes podem ser clivados pela hidrólise sob condições ácidas, por exemplo usando ácido acético aquoso. Os grupos acila representados por R^{15} podem ser removidos pela hidrólise, por exemplo com uma base tal como hidróxido de sódio ou um grupo tal como tricloroetoxicarbonila pode ser removido pela redução com, por exemplo, zinco e ácido acético. Outros métodos de desproteção podem ser encontrados em Theodora W Greene (ver acima). Em uma forma de realização particular do processo acima, R^{13} e R^{14} podem juntos representar um grupo de proteção como no composto da fórmula (III):



(III)

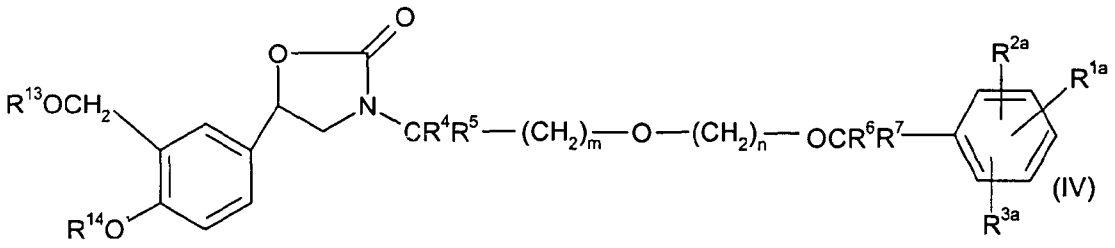
ou um sal ou solvato destes, em que R^4, R^5, R^5, R^7, m e n são como definidos para o composto da fórmula (I) ou (Ia) e R^{1a}, R^{2a} e R^{3a} são cada um independentemente os mesmos como R^1, R^2 e R^3 respectivamente como definidos para o composto das fórmulas (I) ou (Ia) ou um precursor para o dito grupo R^1, R^2 ou R^3,

R^{16} e R^{17} são independentemente selecionados de hidrogênio, aquila C_{1-6} ou arila. Em um aspecto preferido, tanto R^{16} quanto R^{17} são metila.

Um grupo precursor R^{1a}, R^{2a} e/ou R^{3a} adequado nos compostos das fórmulas (II) e (III) pode ser um grupo que seja conversível ao grupo R^1, R^2 e/ou R^3 desejados, antes, depois ou simultaneamente com a remoção dos grupos de proteção R^{13}, R^{14} e/ou R^{15}. Por exemplo, R^{1a}, R^{2a} e/ou R^{3a} podem ser adequadamente uma versão protegida de um grupo R^1, R^2 e R^3 respectivamente, tal que a remoção do grupo de proteção dá o grupo R^1, R^2 ou R^3 desejados. Os grupos de proteção preferidos em R^{1a}, R^{2a} e/ou R^{3a} são aqueles que podem ser removido sob as condições usadas para a remoção dos grupos de proteção R^{13}, R^{14} e/ou R^{15}.

O composto da fórmula (III) pode ser convertido a um composto da fórmula (I) ou (Ia) pela hidrólise com ácido aquoso diluído, por exemplo ácido acético ou ácido clorídrico em um solvente adequado ou pela transcetalização em um álcool, por exemplo etanol, na presença de um catalisador tal como um ácido (por exemplo, ácido toluenossulfônico) ou um sal (tal como tosilato de piridínio) em temperatura normal ou elevada.

Os compostos das fórmulas (II) e (III) em que R^{15} é hidrogênio podem ser preparados a partir do composto correspondente da fórmula (IV):



ou um sal ou solvato destes, em que R^4, R^5, R^6, R^7, R^{13}, R^{14}, m e n são como definidos para o composto da fórmula (II) ou (III) e R^{1a}, R^{2a} e R^{3a} são cada um independentemente os mesmos como R^1, R^2 e R^3 respectivamente como definidos para o composto da fórmula (II) ou (III) ou um precursor para os ditos grupos R^1, R^2 ou R^3.

Um grupo precursor R^{1a}, R^{2a} e/ou R^{3a} adequado no composto da fórmula (IV) pode ser um grupo que seja conversível aos grupos R^1, R^2 e/ou R^3 desejados. Adequadamente, tais conversões são realizadas usando métodos convencionais que são conhecidos na técnica. Por exemplo, onde R^1 deve ser $-NR^8SO_2R^9$, um grupo precursor R^{1a} adequado no composto da fórmula (IV) deve ter a amina $-NHR^8$ no lugar do substituinte R^1, tal que o substituinte R^1 desejado possa ser formado pela reação com o cloreto de sulfonila apropriado (isto é R^9SO_2Cl) antes da desproteção para formar o composto da fórmula (I).

Como um segundo exemplo, onde R^1 deva ser $-NR^8C(O)NHR^9$, um grupo precursor R^{1a} adequado no composto da fórmula (IV) pode ter a amina $-NHR^8$ no lugar do substituinte R^1, tal que o substituinte

R^1 desejado possa ser formado pela reação com o isocianato apropriado (isto é R^9NCO) antes da desproteção para formar o composto da fórmula (I). Alternativamente, onde R^1 deve ser $-NHC(O)NHR^9$, um grupo precursor adequado R^{1a} no composto da fórmula (IV) tem $-NO_2$ no lugar do substituinte R^1 que pode ser reduzido para formar a amina primária correspondente antes da reação com o isocianato R^9NCO como descrito acima para formar o substituinte de uréia R^1 desejado. A redução do grupo $-NO_2$ pode ser efetuada por qualquer método adequado tal como hidrogenação na presença de um catalisador, por exemplo, paládio / carvão vegetal ou óxido de platina ou pela reação com amálgama de alumínio em tetraidrofurano ou com zinco em solução de cloreto de amônio.

Como um outro exemplo, onde R^1 deve ser $-NR^8C(O)R^9$, um grupo precursor adequado R^{1a} no composto da fórmula (IV) pode ter a amina $-NHR^8$ no lugar do substituinte R^1, tal que o substituinte R^1 desejado possa ser formado pela reação com o cloreto de acila apropriado (isto é $R^9C(O)Cl$) antes da desproteção para formar o composto da fórmula (I).

Como um outro exemplo, onde R^1 deva ser $-NR^8C(O)OR^9$, um grupo precursor adequado R^{1a} no composto da fórmula (IV) pode ter a amina $-NHR^3$ no lugar do substituinte R^1, tal que o substituinte R^1 desejado possa ser formado pela reação com o cloroformiato apropriado (isto é $R^9OC(O)Cl$) antes da desproteção para formar o composto da fórmula (I).

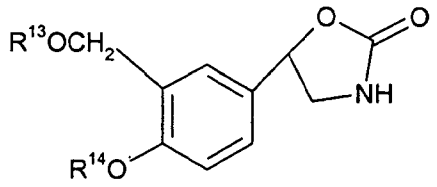
Alternativamente, onde R^1 deve ser um grupo arila opcionalmente substituído, um grupo precursor adequado R^{1a} no composto da fórmula (IV) pode ter um substituinte halo, por exemplo iodo, no lugar do substituinte R^1, tal que o substituinte R^1 desejado possa ser formado pela reação com bis(pinacolato)diboro seguido pela reação com o grupo haloarila opcionalmente substituído apropriado, antes da desproteção para formar o composto da fórmula (I). Alternativamente, onde R^1 deve ser um grupo arila opcionalmente substituído, um grupo precursor adequado R^{1a} no composto da

fórmula (IV) pode ter um substituinte halo, por exemplo iodo, no lugar do substituinte R^1, tal que o substituinte R^1 desejado possa ser formado pela reação com o ácido arilborônico opcionalmente substituído apropriado, por exemplo um ácido fenilborônico opcionalmente substituído, antes da desproteção para formar o composto da fórmula (I).

Alternativamente, R^{1a}, R^{2a} e/ou R^{3a} podem ser adequadamente uma versão protegida de um grupo R^1, R^2 e R^3 respectivamente, tal que a remoção do grupo de proteção dê os grupos R^1, R^2 ou R^3 desejados. Os grupos de proteção preferidos em R^{1a}, R^{2a} e/ou R^{3a} são aqueles que podem ser removidos sob as condições usadas para a remoção dos grupos de proteção R^{13} e R^{14} ou as condições usadas para a conversão do composto da fórmula (IV) para o composto das fórmulas (II) ou (III). Por exemplo, um grupo -NH- nos grupos R^1, R^1 ou R^3 desejados pode ser protegido por um grupo 2-(trimetilsilil)etoximetila ou um grupo terc-butoxicarbonila.

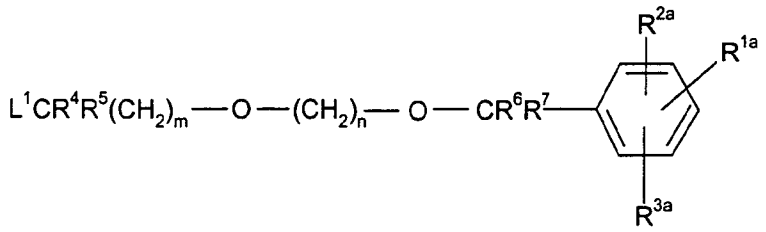
A conversão de um composto da fórmula (IV) para um composto da fórmula (II) ou (III) pode ser efetuada pelo tratamento com uma base, por exemplo uma base não aquosa, tal como trimetilsilanolato de potássio ou uma base aquosa tal como hidróxido de sódio aquoso, em um solvente adequado tal como tetraidrofurano.

Os compostos da fórmula (IV) podem ser preparados de acordo com um primeiro método (a) pela ligação do composto correspondente da fórmula (V):



(V)

ou um sal ou solvato deste, em que R^{13} e R^{14} são como definidos para o composto da fórmula (IV) com um composto da fórmula (VI):

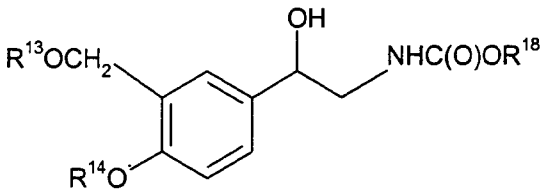


(VI)

em que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4, R^5, R^6, R^7, m e n são como definidos para o composto da fórmula (IV) e L^1 é um grupo de partida, por exemplo um grupo halo (tipicamente bromo ou iodo) ou um sulfonato tal como um aquil sulfonato (tipicamente, metanossulfonato), um arilsulfonato (tipicamente, toluenossulfonato) ou um haloaquil sulfonato (tipicamente, trifluorometano-sulfonato).

A ligação de um composto da fórmula (V) com um composto da fórmula (VI) pode ser efetuada na presença de uma base, tal como um hidreto metálico, por exemplo hidreto de sódio, anatoreto tal como t-butóxido de potássio ou uma base inorgânica tal como carbonato de césio, em um solvente aprótico, por exemplo dimetilformamida.

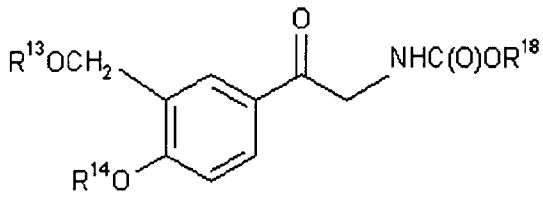
Os compostos da fórmula (V) podem ser preparados pelo fechamento de anel de um composto da fórmula (VII);



(VII)

em que R^{13} e R^{14} são como definidos para o composto da fórmula (V) e R^{18} é alquila C_{1-6}, por exemplo tert-butila ou arila, por exemplo fenila. O fechamento de anel pode ser efetuado pelo tratamento com uma base, tal como um hidreto metálico, por exemplo hidreto de sódio, na presença de um solvente aprótico, por exemplo, dimetilformamida.

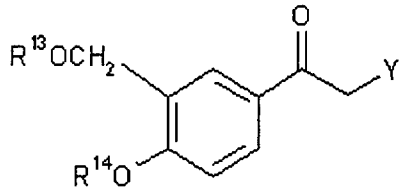
Os compostos da fórmula (VII) podem ser preparados a partir da cetona correspondente da fórmula (VIII):



(VIII)

em que R^{13}, R^{14} e R^{18} são como definidos para o composto da fórmula (VII), pela redução por qualquer método adequado, por exemplo pelo tratamento com borano, na presença de um catalisador quiral, tal como CBS-oxazaborolidina, em um solvente adequado tal como tetraidrofurano.

O composto da fórmula (VIII) pode ser preparado a partir do haleto correspondente da fórmula (IX):



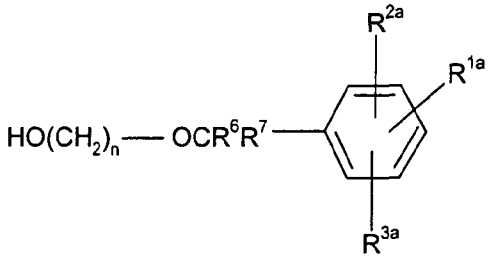
(IX)

em que R^{13} e R^{14} são como definidos para o composto da fórmula (VIII) e Y é um grupo halo, adequadamente bromo.

A conversão de um composto da fórmula (IX) para um composto da fórmula (VIII) pode ser efetuada pela reação com a amina protegida $HN(COOR^{18})_2$ em que R^{18} é como definido para o composto da fórmula (VIII) na presença de uma base inorgânica tal como carbonato de césio, seguido pela remoção seletiva de um dos grupos $COOR^{18}$, por exemplo pelo tratamento com um ácido tal como ácido trifluoroacético.

Os compostos da fórmula (IX) podem ser preparados a partir do composto correspondente tendo substituintes hidroximetila e hidróxi livres pela formação dos grupos protegido $R^{13}OCH_2$ e $R^{14}O$- em que R^{13} e R^{14} são como definidos para o composto da fórmula (IX). Tais métodos são descritos na DE 3513885 (Glaxo).

Os compostos da fórmula (VI) podem ser preparados pela ligação de um composto da fórmula (X):



(X)

em que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} R^6, R^7 e n são como definidos para o composto da fórmula (VI), com um composto da fórmula (XI):

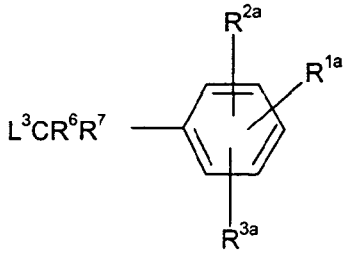
$$L^2\text{-}CR^4R^5(CH_2)_m\text{-}L^2 \qquad (XI)$$

em que R^4, R^5 e m são como definidos para o composto da fórmula (VI) e L^2 é um grupo de partida tal como halo (tipicamente bromo).

A ligação de compostos (X) e (XI) pode ser efetuada na presença de uma base, tal como um hidreto metálico, por exemplo hidreto de sódio ou uma base inorgânica tal como carbonato de césio, em um solvente aprótico, por exemplo dimetilformamida. Alternativamente, a ligação dos compostos (X) e (XI) pode ser efetuada sob condições de transferência de fase, adequadamente em excesso de álcali aquoso tal como hidróxido de sódio aquoso a 50 %, opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de fase tal como um sal de tetrabutilamônio, por exemplo brometo de tetrabutilamônio.

Os compostos da fórmula (XI) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelos métodos bem conhecidos pela pessoa habilitada na técnica.

Os compostos da fórmula (X) podem ser preparados pela ligação do composto correspondente da fórmula (XII):



(XII)

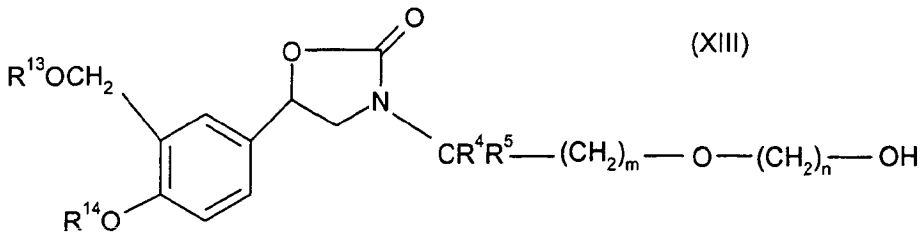
em que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^6 e R^7 são como definidos para o composto desejado da fórmula (X) e L3 é um grupo de partida tal como halo

(tipicamente bromo);

com o composto de diidróxi da fórmula $HO(CH_2)_nOH$ em que n é como definido para o composto da fórmula (X). A ligação de um composto da fórmula (XII) com o composto de diidróxi pode ser efetuada pelos métodos análogos àqueles descritos para a ligação dos compostos (X) e (XI).

Os compostos da fórmula (XII) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparado pelos métodos bem conhecidos pela pessoa habilitada na técnica.

De acordo com um processo alternativo (b), um composto da fórmula (IV) como definido acima pode ser preparado pela ligação do composto correspondente da fórmula (XIII):



(XIII)

em que R^4, R^5, R^{13}, R^{14}, m e n são como definidos para o composto desejado da fórmula (IV), com o composto correspondente da fórmula (XII) como definido acima em que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^6 e R^7 são como definidos para o composto desejado da fórmula (IV) e L3 é um grupo de partida tal como halo (tipicamente bromo). Esta ligação pode ser efetuada pelos métodos análogos àquelas descritos para a ligação dos compostos (X) e (XI).

Os compostos da fórmula (XIII) podem ser preparados pela ligação do composto correspondente da fórmula (V) como definido acima em que R^{13} e R^{14} são como definidos para o composto desejado da fórmula (XIII) com o composto correspondente da fórmula (XIV):

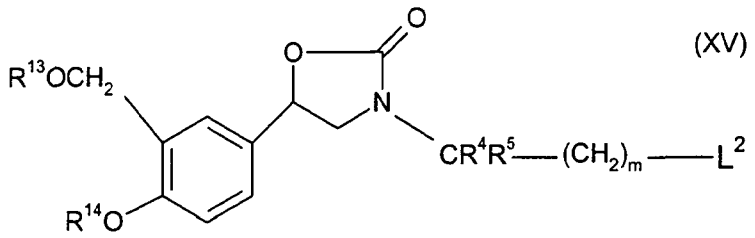
$$L^4\text{- } CR^4R^5\text{- } (CH_2)_m\text{-O-}(CH_2)_n\text{- OH} \qquad \text{(XIV)}$$

ou um derivado protegido destes, em que R^4, R^5, m e n são

como definidos para o composto desejado da fórmula (XIII) e L^4 é um grupo de partida tal como halo (tipicamente bromo). A ligação de compostos das fórmulas (V) e (XIV) pode ser efetuada pelos métodos análogos àqueles descritos para a ligação de compostos das fórmulas (X) e (XI).

Os compostos da fórmula (XIV) podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes da fórmula (XI) como definido acima com o composto de diidróxi da fórmula $HO(CH_2)_nOH$ em que n é como definido para o composto desejado da fórmula (XIV), pelos métodos análogos àqueles descritos para a ligação de compostos da fórmula (X) e (XI).

Alternativamente, os compostos da fórmula (XIII) podem ser preparados pela ligação do composto correspondente da fórmula (XV):



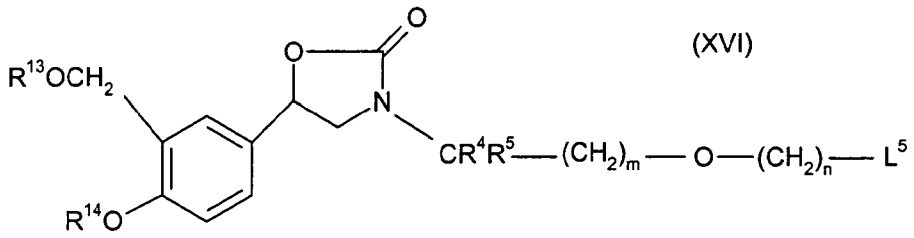
em que R^{13}, R^{14}, R^4, R^5 e m são como definidos para o composto desejado da fórmula (XIII) e L^2 é um grupo de partida tal como halo (tipicamente bromo), seguido pela ligação do composto da fórmula (XV) com o composto de diidróxi da fórmula $HO(CH_2)_nOH$, em que n é como definido para o composto desejado da fórmula (XIII), pelos métodos análogos àqueles descritos para a ligação de compostos da fórmula (X) e (XI).

O composto da fórmula (XV) pode ser preparado pela ligação do composto correspondente da fórmula (V) como previamente definido em que R^{13} e R^{14} são como definidos para o composto desejado da fórmula (XIII), com o composto correspondente da fórmula (XI) como previamente definido em que R^4, R^5 e m são como definidos para o composto desejado da fórmula (XIII) e L^2 é um grupo de partida tal como halo (tipicamente bromo).

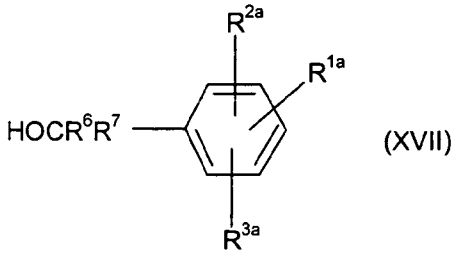
A ligação dos compostos das fórmulas (V) e (XI) pode ser efetuada pelos métodos análogos àqueles descritos para a ligação de

compostos das fórmulas (V) e (VI).

Em um outro processo alternativo (c) os compostos da fórmula (IV) como definidos acima podem ser preparados pela ligação do composto correspondente da fórmula (XVI):



em que R^{13}, R^{14}, R^4, R^5, m e n são como definidos para o composto da fórmula (IV) e L^5 é um grupo de partida, por exemplo um sulfonato tal como um aquil sulfonato (tipicamente, metanossulfonato), um arilsulfonato (tipicamente, toluenossulfonato) ou um haloaquil sulfonato (tipicamente, trifluorometanossulfonato), com um composto da fórmula (XVII):



em que R^{1a}, R^{2a}, R^6 e R^7 são como definidos para o composto da fórmula (IV).

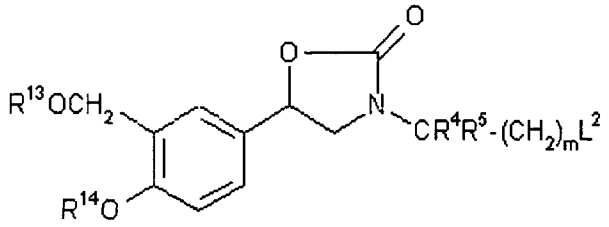
A ligação de compostos das fórmulas (XVI) e (XVII) pode ser efetuada pelos métodos análogos àqueles descritos para a ligação de compostos das fórmulas (V) e (VI).

O composto da fórmula (XVI) pode ser preparado pela conversão do grupo hidroxila em um composto da fórmula (XIII) em um grupo de partida L^4 tal como um grupo metanossulfonato usando métodos conhecidos na técnica, por exemplo pela reação com cloreto de metanossulfonila na presença de uma base adequada, por exemplo $NEt(Pr)_2$, em um solvente adequado tal como diclorometano.

Os compostos da fórmula (XVII) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados usando métodos conhecidos na técnica.

Durante a síntese do composto da fórmula (XIII), a química de proteção apropriada pode ser usada, por exemplo, os compostos da fórmula (XIV) e o composto de diidróxi da fórmula $HO(CH_2)_nOH$ pode ser protegido de modo a melhorar o rendimento dos intermediários desejados. As estratégias de proteção adequadas serão avaliadas pela pessoa habilitada na técnica e também podem ser encontradas em Theodora W. Greene (ver acima). Assim, por exemplo, um grupo hidroxila primário pode ser protegido com um grupo triaquilsilila tal como terc-butildimetilsilila ou com um grupo benzila.

Em um outro processo (d), os compostos da fórmula (IV) como definidos acima podem ser preparados pela ligação de um composto da fórmula (XVIII):

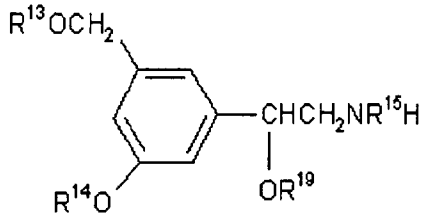


(XVIII)

em que R^{13}, R^{14}, R^4, R^5 e m são como definidos para a fórmula (IV) e L^2 é definido como para a fórmula (XI), com um composto da fórmula (X) como definido acima. A reação de compostos (XVIII) e (X) pode ser efetuada em uma maneira similar à ligação de compostos (XI) e (X).

Os compostos da fórmula (XVIII) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula (V) com um composto da fórmula (XI) em uma maneira similar à reação de compostos (V) e (XIV).

Em um outro processo geral (B) um composto da fórmula (I) e (Ia) pode ser obtido pela aquilação de uma amina da fórmula (XIX):



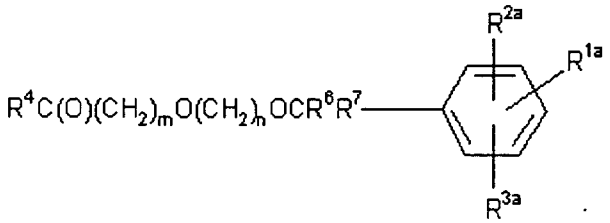
(XIX)

em que R^{13}, R^{14}, R^{15} e R^{19} são como anteriormente definidos, com um composto da fórmula (VI) em que L^1 representa um grupo de partida tal como halo (tipicamente bromo), seguido pela remoção de quaisquer grupos de proteção presentes pelos métodos convencionais como descritos acima para a desproteção de compostos da fórmula (II).

A reação de compostos das fórmulas (XIX) e (VI) pode ser opcionalmente efetuada na presença de uma base orgânica, tal como uma triaquilamina, por exemplo diisopropil etilamina e em um solvente adequado por exemplo dimetilformamida.

Os compostos da fórmula (XIX) são conhecidos na técnica, por exemplo EP-A-0947498 ou podem ser facilmente preparados por uma pessoa habilitada na técnica.

Já em um outro processo geral (C), um composto da fórmula (I) ou (Ia) pode ser preparado pela reação de uma amina da fórmula (XIX) como definido acima, com um composto da fórmula (XX):



(XX)

em que R^4, R^6, R^7, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, m e n são como anteriormente definidos; sob condições adequadas ara efetuar a aminação redutiva, por exemplo na presença de um gente de redução tal como boroidreto, tipicamente boroidreto de tetrametilamônio (triacetóxi).

Um composto da fórmula (XX) pode ser preparado pelos métodos conhecidos na técnica, por exemplo a partir de um composto da

fórmula (VI) como definido acima por intermédio da oxidação de Kornblum.

Será avaliado que em qualquer um dos processos gerais (A), (B) ou (C) assim como dos processos para (a) até (d) para preparar os compostos (IV) descritos acima, a ordem precisa das etapas sintéticas pelas quais os vários grupos e porções são introduzidos na molécula podem ser variados. Estará dentro da habilidade do praticante na técnica garantir que os grupos ou porções introduzidos em um estágio do processo não serão afetados pelas transformações e reações subsequentes e selecionar a ordem das etapas sintéticas conseqüentemente. Também será avaliado que nos processos gerais (B) e (C) os grupos de proteção apropriados podem ser utilizados se necessário e/ou desejado e removidos em qualquer estágio adequado da síntese, por exemplo, no último estágio, como descrito no processo geral (A).

Os compostos enanciomércicos da invenção podem ser obtidos (i) pela separação dos componentes da mistura racêmica correspondente, por exemplo, por meio de uma coluna de cromatografia quiral, métodos de resolução enzimática ou preparação e separação de diastereoisômeros adequados ou (ii) pela síntese direta a partir de intermediários quirais apropriados pelos métodos aqui descritos.

A conversão opcional de um composto da fórmula (I) ou (Ia) para um sal correspondente pode ser convenientemente afetada pela reação com o ácido ou base apropriados. A conversão opcional de um composto da fórmula (I) ou (Ia) para um solvato correspondente ou derivado fisiologicamente funcional pode ser efetuada pelos métodos conhecidos àqueles habilitados na técnica.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece novos intermediários para a preparação de compostos da fórmula (I) ou (Ia), por exemplo: compostos da fórmula (II) e (III) como definido acima ou um isômero ótico, um sal ou um derivado protegido destes; particularmente, um composto selecionado de:

N-[3-({2-[(6-{[(2R)2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino}hexil)óxi]etóxi}metil)fenil]-N'-feniluréia; e

(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol;

N-ciclo-hexil-N'-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)fenil] uréia;

N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)fenil] uréia;

N-ciclopropil-3'-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida;

(1R)-2-{[6-(2-[(3-(2,3-diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-fenil}-metóxi]etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol;

N-{3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino]benzamida;

N-(3-{[({3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)-piridino-3-carboxamida;

N-ciclo-hexil-3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]-N-({[2-(trimetilsilil)etil]óxi}-metil)-benzenossulfonamida;

3'-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino}hexil)óxi]etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol;

(1R)-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{2-[(3-iodobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino] etanol;

N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-

(feniletinil)fenil] uréia;

(1R)2-{[6-(2-{[3'-{2,4-bis[(1,1-dimetiletil)óxi]pirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-3-il]metóxi}etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol; e

3-[(2-[(6-{[(2R)2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenilcarbamato de ciclopentila;

e outros intermediários similares a seguir exemplificados;

Os compostos da fórmula (IV) como definidos acima ou um isômero ótico, um sal ou um derivado protegido destes; particularmente, um composto selecionado de:

(5R)3-(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-[(3-nitrobenzil)óxi]etóxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2- ona;

N-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil)-N'-feniluréia,

N-ciclo-hexil-N'-(3-{[2-({6-[(5R)5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil) uréia;

N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil) uréia;

(5R)-3-(6-{2-[(3-aminobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{[(3-nitrofenil)metil]-óxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona;

N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-3-[(fenilsulfonil)amino]-benzamida;

3-amino-N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodiaxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil] benzamida;

N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-3-nitrobenzamida;

N-(3-aminofenil)-N'-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil] uréia;

N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-N'-(3-nitrofenil) uréia;

N-ciclo-hexil-3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)-N-({[2-(trimetilsilil)etil]óxi}metil)benzenosulfonamida;

N-{3-[({[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]amino}carbonil) amino]-fenil)piridino-3-carboxamida;

3-({2-({6-[(5R)5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenilcarbamato de ciclopentila;

N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-N'-[3-(feniletinil)fenil] uréia;

{[3'-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)-1,1'-bifenil-2-il]sulfonil}carbamato de 1,1-dimetiletil ciclopropila;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-([3-{4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metóxi)etóxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2- ona;

(5R)-3-[6-(2-[{3-[(2,3-diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]fenil}metóxi]etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

il)-1,3-oxazolidin-2- ona;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3-iodofenil)metóxi}-etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona;

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3'-hidróxi-1,1'-bifenil-3-il)metóxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona; e

(5R)-3-{6-[2-[(3'-{2,4-bis[(1,1-dimetiletil)óxi]pirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-3il)metóxi}etóxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona;

e outros intermediários similares a seguir exemplificados;

Os compostos da fórmula (XIII) como definidos acima ou um isômero ótico, um sal ou um derivado protegido destes; particularmente, o composto:

(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxietóxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2- ona

e outros intermediários similares exemplificados a seguir.

Para um melhor entendimento da invenção, os seguintes Exemplos são dados por via de ilustração.

EXEMPLOS SINTÉTICOS

Por todos os exemplos, as seguintes abreviações são usadas:

LCMS: Cromatografia Líquida Espectrometria de Massa

MS: espectro de massa

TSP + ve: modo positivo do espectro de massa de termopulverização

SPE: extração de fase sólida

XRPD difração de raio X no pó

RT: tempo de retenção

THF: tetraidofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

EtOAc: acetato de etila

EtOH: etanol

MeOH: metanol

MIBK: metil-isobutilcetona

PE: éter de petróleo 40° a 60°

HPLC: cromatografia líquida de alto desempenho

TLC: cromatografia de camada fina

Sat: saturado

bp: ponto de ebulição

ca: cerca de

h: hora(s)

min: minuto(s)

d: dubleto

dd: dubleto duplo

s: singleto

brs: singleto amplo

Todas as temperaturas são dadas em graus centígrados.

Amônia refere-se à amônia 0,880 (aquosa).

Gel de sílica refere-se ao gel de sílica 60 da Merck Artigo número 7734.

Gel de sílica cintilante refere-se ao gel de sílica 60 da Merck Artigo número 9385.

Biotage refere-se aos cartuchos de gel de sílica pré empacotados contendo KP-Sil conduzido no módulo de cromatografia flash 12i.

Bond Elut são cartuchos pré empacotados usados nas purificações paralelas, normalmente sob vácuo. estes são comercialmente disponíveis da Varian.

SCX refere-se aos cartuchos SIRE pré empacotados contendo resina trocadora de íon de ácido benzenosulfônico.

A cromatografia de camada fina preparativa foi realizada em gel de sílica, 20 x 20 cm, Whatman PK6F, 60A, 1 mm de espessura.

A LC foi conduzida em uma coluna Luna 3 μm C18(2) (50 mm x 2 mm de diâmetro interno) eluindo com 0,05 % v / v de ácido trifluoroacético em água (solvente A) e 0,05 % v / v de ácido trifluoroacético em acetonitrila (solvente B) usando o gradiente de eluição de 0 a 8,0 min 0 % de B a 95 % de B, 8,0 a 8,01 min 95 % de B a 0 % de B, com uma razão de fluxo de 1 ml / min com uma temperatura de coluna de 40° C.

A LCMS foi conduzida em uma coluna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de diâmetro interno) eluindo com 0,1 % de HCO_2H e 0,01 M de acetato de amônio em água (solvente A) e 0,05 % de HCO_2H, 5 % de água em acetonitrila (solvente B), usando o seguinte gradiente de eluição 0 a 0,7 min 0 % de B, 0,7 a 4,2 min 100 % de B, 4,2 a 5,3 min 0 % de B, 5,3 a 5,5 min 0 % de B a uma razão de fluxo de 3 ml / min. Os espectros de massa foram registrados em um espectrômetro Fisons VG Platform usando os modos positivo e negativo de eletropulverização (ES + ve e ES-ve).

A HPLC foi conduzida usando o mesmo sistema cromatográfico como para a LCMS.

A análise de XRPD mostrada nas Figuras foram realizadas em um difratômetro de pó Phillips X pert Prop, Modelo PW3040 / 60, serial número DY1 379. O método funciona de 2 a 45 graus 2Teta com tamanho de etapa de 0,02 graus 2Teta e um tempo de coleta de 2 segundos em cada etapa.

Exemplo 1 Síntese de acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi) metil]fenil}-N'-feniluréia

i) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimidodicarbonato de Di(terc-butila)

Carbonato de césio (70,4 g) foi adicionado a uma suspensão

agitada de 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanona, (Glaxo, DE 3513885, 1985) (61,8 g) e iminodicarboxilato de di-t-butila (47,15 g) em acetonitrila (600 ml) sob nitrogênio. Depois de agitação vigorosa a 21° durante 24 horas a mistura foi diluída com água (cerca de 800 ml) e o produto foi extraído com éter dietílico (1 litro, depois 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas ($MgSO_4$) e concentradas a cerca de 400 ml. Os cristais brancos foram coletados pela filtração, lavados com éter dietílico e secados para dar o composto do título (24,4 g) δ ($CDCl_3$) 7,78 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,65 (1 H, brs), 6,87 (1 H, d, J 8 Hz), 4,97 (2 H, s), 4,88 (2 H, s), 1,56 (6 H, s) e 1,48 (18 H, s). Outra concentração dos líquidos mãe deu um adicional de produto (13,8 g). Uma terceira safra (7,1 g) foi obtida submetendo-se à cromatografia os líquidos mãe em gel de sílica, evaporando o eluato apropriado e triturando com éter dietílico.

ii) 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butila

Ácido trifluoroacético (92 ml) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimido-dicarbonato de di(terc-butila), (352,55 g) em diclorometano (3,6 litros) a 21° e a reação foi agitada durante 1,5 hora. A solução aquosa de NaOH (1,75 litros) foi adicionada e depois de 10 minutos as fases foram separadas. A camada orgânica foi lavada com água, secada ($MgSO_4$) e evaporada até um óleo. Este foi armazenado sob alto vácuo durante a noite e depois triturado com hexano: éter (3: 1) para dar o produto bruto (226,61 g). Este foi purificado pela recristalização a partir de éter dietílico para dar o composto do título (122,78 g). Mais produto (61,5 g) foi obtido a partir dos líquidos mãe pela evaporação e cromatografia em um Biotage usando 15 % de EtOAc em hexano. LCMS RT = 3,37 min.

iii) (2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietilcarbamato de terc-butila

Uma solução 2 M de borano - sulfeto de dimetila em THF (28 ml) foi adicionado lentamente a uma solução 1 M de (R)-tetraidro-1-metil-3,3-difenil-1 H,3 H-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol em tolueno (56 ml) a 0° sob nitrogênio. Uma solução de 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butila, (108,2 g) em THF (11,3 litros) foi adicionado lentamente mantendo a temperatura abaixo de 5° seguido por solução 2 M de borano - sulfeto de dimetila em THF (252 ml) em 50 min. Depois de 1 hora, 2 M de HCl (170 ml) foi adicionado com esfriamento e a mistura foi dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ saturada e salmoura e secada ($MgSO_4$). A solução foi concentrada e o produto purificado pela cromatografia em gel de sílica cintilante (800 g), eluindo sucessivamente com hexano: EtOAc (4: 1 depois 3: 1) para dar o composto do título (93,3 g), LCMS RT = 3,31 min.

iv) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil-carbamato de terc-butila, (86,37 g) em DMF (600 ml) foi adicionado às gotas a uma suspensão agitada de hidreto de sódio (dispersão em óleo a 60 %, 11,9 g) em DMF (160 ml) com esfriamento tal que a temperatura interna permaneceu a 0° sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 21° durante 2 horas. A mistura foi reesfriada a 0° e HCl 2 M (134 ml) foi adicionado. A mistura foi diluída com água e o produto foi extraído com EtOAc duas vezes. A solução foi lavada com salmoura duas vezes, secada ($MgSO_4$) e evaporada para dar o composto do título (63,55 g). LCMS RT = 2,66 min.

v) 2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etanol

Etileno glicol (2,00 g) em THF anidro (60 ml) sob nitrogênio foi tratado às porções com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 1,29 g) e a mistura agitada a 20° C durante 45 min. Cloreto de terc-butil dimetilsilila (4,86 g) foi adicionado e a mistura agitada a 20° C durante

45 min. Tampão de fosfato (60 ml, pH 6,5) foi adicionado e a mistura agitada durante 20 min antes de extrair com éter (60 ml). A camada orgânica foi depois lavada com água (60 ml) e salmoura (60 ml), antes de secar em Na_2SO_4, filtrando e removendo o solvente a vácuo. Este foi purificado pela cromatografia cintilante em sílica. A eluição com 1: 4 EtOAc / ciclo-hexano seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (3,82 g). TSP + ve 194 MNH_4^+.

vi) {2-[(6-Bromoexil)óxi]etóxi}(terc-butil)dimetilsilano

2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etanol (1,82 g), 1,6-dibromo-hexano (7,56 g) e brometo de tetrabutilamônio (0,067 g) foram agitados sob nitrogênio e tratados com 50 % p/v de hidróxido de sódio (2 g em 4 ml). A mistura foi agitada vigorosamente a 20° C durante 5 dias. Água (100 ml) foi adicionada e o produto extraído com diclorometano (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi separada e secada em Na_2SO_4 antes de filtrar. O solvente foi evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia cintilante em sílica. A eluição com 5 % de éter / ciclo-hexano seguido pela evaporação com solvente a vácuo deu o composto do título (2,35 g). ILCMS RT = 4,32 min, ES + ve 339 $(M H)^+$.

vii) (5R)-3-[6-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (0,83 g) em DMF (20 ml) foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 0,20 g) e a mistura agitada sob nitrogênio a 20° C durante 30 min. Uma solução de {2-[(6-bromoexil)óxi]etóxi}(terc-butil)dimetilsilano (1,47 g) em DMF (4 ml) foi adicionado e a mistura agitada a 20° C durante 90 min. Tampão de fosfato (20 ml, pH 6,5) foi adicionado, antes de dividir entre EtOAc (50 ml) e água (50 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa re-extraída com EtOAc (3 x 30 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (3 x 50 ml) e

secada em Na_2SO_4 antes de filtrar. A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado pela cromatografia cintilante em sílica. Eluição com EtOAc- ciclo-hexano (1: 1) seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,84 g). LCMS RT = 4,11 min, ES + ve 507 $(M H)^+$.

viii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxietóxi)-hexil]-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-3-[6-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,79 g) em THF (30 ml) foi tratada com fluoreto de tetra butilamônio em gel de sílica (3,08 g) e a mistura agitada sob nitrogênio a 20° C durante 2,75 horas. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela SPE em sílica. A eluição com diclorometano, depois EtOAc seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,56 g). LCMS RT = 3,05 min, ES + ve 394 (M H)$^+$.

ix) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-[(3-nitrobenzil)-óxi]etóxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxietóxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2- ona (0,20 g) em DMF (5 ml) foi tratado com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 0,030 g) e a mistura agitada sob nitrogênio a 20° C durante 15 min. Brometo de 3-nitrobenzila (0,11 g) foi adicionado e a mistura agitada a 20° C durante um adicional de 3 horas. Tampão de fosfato (20 ml, pH 6,5) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 5 min antes de extrair com EtOAc (3 x 20 ml). A camada orgânica foi lavada com água (3 x 20 ml), secada em Na_2SO_4 e filtrada. A evaporação do solvente deu o produto bruto que foi purificado pela cromatografia cintilante em sílica. Eluição com EtOAc- ciclo-hexano (7: 3) seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,10

g). LCMS RT = 3,61 min, ES + ve 529 $(M H)^+$.

x) (5R)-3-(6-{2-[(3-Aminobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-[(3-nitrobenzil)óxi]etóxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2- ona (0,10 g) em EtOH (3 ml) e EtOAc (3 ml) foi hidrogenado durante 19,5 horas em óxido de platina (0,020 g). A mistura foi filtrada através de celite e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia cintilante em sílica. A eluição com EtOAc- ciclo-hexano (8: 2) seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,057 g). LCMS RT 3,43 min, ES + ve 499 $(M H)^+$.

xi) N-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]meti}fenil)-N'-feniluréia

Uma solução de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (0,057 g) em diclorometano (2 ml) foi tratado com isocianato de fenila (0,020 g) e a mistura agitada sob nitrogênio a 20° C durante 2 horas. Isopropanol (5 ml) foi adicionado para extinguir o excesso de isocianato e a mistura agitada durante 30 min antes de deixar repousar durante 15 horas. Os solventes foram removidos a vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela SPE. A eluição com um gradiente escalonado de eluentes a partir de ciclo-hexano até ciclo-hexano-EtOAc (9: 1) e em diante EtOAc seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,062 g). LCMS RT = 3,70 min, ES + ve 618 $(M H)^+$.

xii) N-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietil]amino}hexil)óxi]etoxi}metil)fenil]-N'-feniluréia

Trimetilsilanolato de potássio (0,056 g) foi adicionado a uma solução de N-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil)-N'-feniluréia (0,061 g)

em d THF anidro desgaseificado (4 ml) durante agitação sob nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 65° C durante 4 horas, adicionando um adicional de trimetilsilanolato de potássio (0,057 g) e aquecendo durante um adicional de 2,5 horas, ponto no qual a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. Tampão de fosfato (20 ml, pH 6,5) foi adicionado e a mistura extraída com EtOAc (3 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram separadas e secadas em Na_2SO_4 antes da filtração. A evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,027 g). LCMS RT = 2,80 min, ES + ve 592 $(M H)^+$.

xiii) Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

Uma solução de N-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)fenil]-N'-fenil-uréia (0,025 g) em ácido acético (11 ml) e água (0,5 ml) foi agitada sob nitrogênio a 70° C durante 75 min. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente antes de concentrar sob vácuo e submeter á azeotropia com MeOH (2 x 10 ml) para dar o composto do título (0,028 g). LCMS RT 2,50 min, ES + ve 552 $(M H)^+$.

Exemplo 2

Síntese alternativa de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2hidroxietoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

i) [(2-[(6-Bromoexil)óxi]etóxi)metil]benzeno

Uma solução de 2-(benziloxi)etanol (2,00 g) e brometo de tetrabutilamônio (84 mg) em 1,6-dibromoexano (6,06 ml) foi tratada com 50 % p/v de solução de hidróxido de sódio (5,0 ml) e a mistura foi vigorosamente agitada durante 18 horas a 20°. Água (50 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (40 ml). O extrato orgânico foi secado (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. Eluição com EtOAc-

PE (1: 9) deu o composto do título (2,87 g). LCMS RT = 3,94 min, ES + ve 337 $(MNa)^+$, 339 $(MNa)^+$

ii) 2-[(6-Bromoexil)óxi] etanol

Uma solução de [(2-[(6-bromoexil)óxi]etóxi)metil]benzeno (1,5 g) em EtOAc (20 ml) e EtOH (20 ml) foi hidrogenada em paládio a 10 % em carbono (200 mg). Depois de 2 horas a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado evaporado a vácuo para dar o composto do título (1,05 g). TSP + ve 242 $(MNH_4)^+$, 244 $(MNH_4)^+$

iii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-hidroxietóxi]-hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (1,067 g) em DMF (10 ml) sob nitrogênio foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 222 mg) e a mistura foi agitada a 20° durante 15 min. Uma solução de 2-[(6-bromoexil)óxi] etanol (1,157 g) Em DMF (1 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 20° durante 3,5 horas. Solução tampão de fosfato (pH 6,5, 20 ml) e água (30 ml) foram adicionadas. A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 20 ml) e os extratos combinados foram lavados com água (30 ml) e secados (Na_2SO_4). A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. Eluição com MeOH-EtOAc (1: 9) deu o composto do título (1,42 g). LCMS RT = 2,90 min, ES + ve 394 $(M H)^+$.

Exemplo 3

Síntese alternativa de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-hodroxietóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

i) (5R)-3-(6-Bromoexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (5,00 g) e 1,6-dibromoexano (9,26 ml) em DMF (50

ml) a 0° sob nitrogênio foi tratada em três porções iguais com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 963 mg). A mistura foi agitada a 0° durante 30 min e depois a 20° por um adicional de 2,5 horas. A solução tampão de fosfato (pH 6,5, 50 ml) e água (150 ml) foram adicionadas e a mistura foi extraída com éter dietílico (2 x 150 ml). Os extratos combinados foram lavados com água (2 x 150 ml) e foram secados (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. A eluição com MeOH-diclorometano (1: 4) deu o composto do título (7,10 g). LCMS RT = 3,52 min, ES + ve 412 $(M H)^+$, 414 $(M H)^+$.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-hodroxietóxi]-hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de etileno glicol (5,00 ml) em DMF (40 ml) sob nitrogênio a 0° foi tratado às porções com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 1,292 g) e a mistura foi agitada a 0° durante 15 min. Uma solução de (5R)-3-(6-bromoexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (7,40 g) em DMF (10 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 0° durante 0,5 hora depois a 20° durante 3 hora. A solução tampão de fosfato (pH 6,5, 40 ml) e água (160 ml) foram adicionadas e a mistura foi extraído com EtOAc (2 x 100 ml). Os extratos combinados foram lavados com água (2 x 150 ml), salmoura (50 ml) e foram secados (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. Eluição com MeOH-EtOAc (1: 9) deu o composto do título (4,10 g). LCMS RT = 2,90 min, ES + ve 394 $(M H)^+$.

Exemplo 4

Síntese de acetato de 4-{(1R)-2-[(6-[2-{(2,6-diclorobenzil)óxi}etóxi]hexil)-amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol

i) (5R)-3-(6-{2-[(2,6-Diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-

3-[6-(2-hidroxietóxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2- ona (200 mg) em DMF (4 ml) sob nitrogênio foi tratada com hidreto de sódio (26 mg, 60 % em óleo) e a mistura foi agitada a 20° durante 10 min. Brometo de 2,6-diclorobenzila (122 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada a 20° durante 3 horas. A solução tampão de fosfato (20 ml, pH 6,5) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAC (30 ml). O extrato foi lavado com água (2 x 20 ml), secado (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em coluna de gel de sílica cintilante de 20 mm de diâmetro. A eluição com EtOAc- ciclo-hexano (1: 1) deu o composto do título (155 mg). LCMS RT = 3,97 min.

ii) (1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Uma solução de (5R)-3-(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}-hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (140 mg) em THF (7 ml) sob nitrogênio foi tratada com trimetilsilanolato de potássio (130 mg) e a mistura foi aquecida (banho de óleo na temperatura de 80°) com agitação durante 3 horas. A mistura foi esfriada até 20° e foi dividida entre a solução tampão de fosfato (20 ml, pH 6,5) e EtOAc (20 ml). A fase orgânica foi separada, secada (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar o composto do título (130 mg). LCMS RT = 3,00 min.

iii) Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)-amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol

Uma solução de (1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}-hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (130 mg) em ácido acético (2 ml) e água (11 ml) foi aquecida (banho de óleo na temperatura de 80°) com agitação durante 30 min. A mistura foi esfriada até 20° e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi submetido à azeotropia a vácuo com MeOH (2 x 1 ml) para dar o composto do título (135 mg). LCMS RT = 2,57 min, ES + ve 486 $(M H)^+$, 488 $(M H)^+$, 490 $(M H)^+$.

Exemplo 5

Síntese de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] fenil} uréia

1) N-(1,1'-Bifenil-4-il)-N'-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil) uréia

Uma solução de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobenzil)óxi]etóxi} hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (0,202 g) em diclorometano (4 ml) foi tratada com isocianato de 4-bifenilila (0,126 g) e a mistura agitada sob nitrogênio a 20° C durante 19 horas. Isopropanol (15 ml) foi adicionado para extinguir o isocianato em excesso e a mistura agitada durante 2 horas. Os solventes foram removidos a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com 6: 4 EtOAc / ciclo-hexano seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,119 g). LCMS RT = 4,09 min, ES + ve 694 $(M H)^+$.

ii) N-(1,1'-Bifenil-4-il)-N'-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil) feniluréia

Trimetilsilanolato de potássio (0,090 g) foi adicionado a uma solução de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil) uréia (0,119 g) em THF anidro desoxigenado (4 ml) enquanto sob agitação sob nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 65° C durante 3 horas, ponto no qual a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. Tampão de fosfato (25 ml, pH 6,5) foi adicionado e a mistura extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram separadas e secadas em Na_2SO_4 antes da filtração. A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado pela Biotage. A eluição com 150: 8: 1 de diclorometano:

EtOH: amônia seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,092 g). LCMS RT = 3,16 min, ES + ve 668 $(M H)^+$.

iii) Acetato de N-(1,1'-Bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] fenil} uréia

Uma solução de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}-metil)fenil] uréia (0,089 g) em ácido acético (4 ml) e água (2 ml) foi agitada sob nitrogênio a 70° C durante 30 min. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente antes de concentrar sob vácuo e submeter à azeotropia com MeOH (2 x 10 ml) para dar o composto do título (0,097 g). LCMS RT 3,08 min, ES + ve 628 $(M H)^+$.

Exemplo 6

Síntese de N-ciclo-hexil-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia

i) N-Ciclo-hexil-N'-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil) uréia

Uma solução de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobenzil)óxi]etóxi} hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (0,209 g) em diclorometano (4 ml) foi tratada com isocianato de ciclo-hexila (0,075 g) e a mistura agitada sob nitrogênio a 20° C durante 3 horas. Neste ponto ainda isocianato de ciclo-hexila (0,150 g) foi adicionado e a mistura de reação agitada por um adicional de 65 horas. Isopropanol (15 ml) foi adicionado para extinguir o isocianato em excesso e a mistura agitada durante 3 horas. Os solventes foram removidos a vácuo para dar um resíduo que foi purificado pelo Biotage. A eluição com 6: 4 EtOAC / ciclo-hexano seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,212 g). LCMS RT 3,77 min, ES + ve 624 $(M H)^+$.

ii) N-Ciclo-hexil-N'-[3-({2-[(6-({(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-

benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)fenil] uréia

Trimetilsilanolato de potássio (0,177 g) foi adicionado a uma solução de N-ciclo-hexil-N'-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil) uréia (0,207 g) em THF anidro desoxigenado (6 ml) enquanto sob agitação sob nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 65° C durante 4,5 horas, ponto no qual a mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente. Tampão de fosfato (25 ml, pH 6,5) foi adicionado e a mistura deixada agitar durante 10 min antes de extrair com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram separadas e secadas em Na_2SO_4 antes de filtrar. A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com 150: 8: 1 diclorometano: EtOH: amônia seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,138 g). LCMS RT = 2,87 min, ES + ve 598 $(M H)^+$.

iii) Triacetato de N-Ciclo-hexil-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] fenil} uréia

Uma solução de N-ciclo-hexil-N'-[3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)-fenil] uréia (0,138 g) em ácido acético (4 ml) e água (1 ml) foi agitada sob nitrogênio a 70° C durante 45 min. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente antes de concentrar sob vácuo e submeter à azeotropia com MeOH (3 x 10 ml) para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com 50: 8: 1 de diclorometano: EtOH: amônia seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,126 g). LCMS RT = 2,65 min, ES + ve 558 $(M H)^+$. Os seguintes exemplos de 7 a 9 e de 11 a 20 foram similarmente preparados:

Exemplo 7

Acetato de 4-[(1R)-2-({6-[2-(Benziloxi)etóxi]hexil}amino)-1-

hidroxietil]-2-(hidroximetil) fenol.

LCMS RT = 2,47 min, ES + ve 418 $(M H)^+$.

Exemplo 8

4-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida.

LCMS RT = 2,18 min, ES + ve 497 $(M H)^+$.

Exemplo 9

Acetato de 4-{(1R)-1-Hidróxi-2-[(6-{2-[(4-iodobenzil)óxi] etóxi}hexil)-amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol.

LCMS RT = 2,64 min, ES + ve 544 $(M H)^+$.

Exemplo 10

Acetato de 3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida

i) 3-(Hidroximetil)-N,N-bis{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} benzenossulfonamida

Uma solução de 3-(hidroximetil) benzenossulfonamida (670 mg) em DMF (20 ml) sob nitrogênio foi tratada com hidreto de sódio (315 mg, 60 % em óleo) e a mistura foi agitada a 20° durante 15 min. A mistura foi depois tratada com cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetil (1,27 ml) e a mistura foi agitada a 20° durante 1 hora. A solução tampão de fosfato (50 ml, pH 6,5) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com água, secado (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica cintilante (40 mm de diâmetro da coluna). A eluição com EtOAc- ciclo-hexano (3: 7) deu o composto do título (985 mg). LCMS RT = 3,84 min.

ii) 3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}-N,N-bis{[2-(trimetilsilil)etóxi] metil}-benzenossulfonamida

Uma solução de 3-(hidroximetil)-N,N-bis{[2-(trimetilsilil)-

etóxi]metil}benzenossulfonamida (512 mg) em DMF (4 ml) sob nitrogênio foi tratada com hidreto de sódio (1,295 g, 60 % em óleo) e a mistura foi agitada a 20° durante 30 min. Uma solução de metanossulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-hexil}óxi)etila (359 mg) em DMF (1 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 20° durante 18 horas. A solução tampão de fosfato (25 ml, pH 6,5) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com água, secado (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica cintilante (30 mm de diâmetro da coluna). A eluição com EtOAc- ciclo-hexano (2: 3) depois (1: 1) deu o composto do título (400 mg). LCMS RT = 4,43 min.

iii) 3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidróxietil]-amino}hexil)óxi]etóxi}metil)-N,N-bis{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}-benzenossulfonamida

Uma solução de 3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzadioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}-N,N-bis{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}benzenossulfonamida (200 mg) em THF (10 ml) sob nitrogênio foi tratada com trimetilsilanolato de potássio (125 mg) e a mistura aquecida a 70° durante 5 horas. A mistura foi esfriada até 20° e a solução tampão de fosfato (25 ml, pH 6,5) foi adicionado. A mistura foi extraída com EtOAc, o extrato secado (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar o composto do título (400 mg). LCMS RT = 3,6 min.

iv) Acetato de 3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida

Uma solução de 3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)-N,N-bis{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}benzenossulfonamida (170 mg) em acético ácido (8 ml) e água (4 ml) foi aquecida a 70° durante 6 horas. A mistura foi esfriada até 20° e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela TLC

preparativa. A eluição com diclorometano-EtOH-amônia 0,880 (25: 8: 1) deu a base livre (35 mg). Esta foi dissolvida em acético ácido (2 ml) e o solvente evaporado a vácuo para dar o composto do título (40 mg). LCMS RT = 2,13 min, ES + ve 497 $(M H)^+$

Exemplo 11

Acetato de 2-(Hidroximetil)-4((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[(1R)-1-feniletil]óxi}etóxi)hexil]amino}etil) fenol.

LCMS RT = 2,55 min, ES + ve 432 (MHY.

Exemplo 12

Acetato de 2-(Hidroximetil)-4-((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[(1S)-1-feniletil]óxi}etóxi)hexil]amino}etil) fenol.

LCMS RT = 2,45 min, ES + ve 432 (M H)*.

Exemplo 13

Acetato de 4{(1R)-2-[(6-{2-[(4-Clorobenzil)óxi]etóxi} hexil)amino]-1-hidroxietil}-2(hidroximetil) fenol.

LCMS RT = 2,61 min, ES + ve 452 (M H)*, 454 (M H)*.

Exemplo 14

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(4-metilbenzil)óxi]-etóxi}hexil)amino]etil} fenol.

LCMS RT = 2,56 min, ES + ve 432 (M H)*.

Exemplo 15

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,4-Diclorobenzil)óxi]etóxi} hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol.

LCMS RT = 2,77 min, ES + ve 486 (M H)*, 488 $(M H)^+$, 490 (M H)*.

Exemplo 16

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[4-(trifluorometil)benzil]óxi]etóxi)hexil]amino}etil) fenol

LCMS RT = 2,60 min, ES + ve 486 $(M H)^+$.

Exemplo 17

Acetato de 4{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(3-hidroxibenzil)óxi] etóxi}hexil)-amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol.

LCMS RT = 2,31 min, ES + ve 434 $(M H)^+$.

Exemplo 18

Acetato de N{3[(2{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia.

LCMS IRT = 2,30 min, ES + ve 476 $(M H)^+$.

Exemplo 19

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-4-(metilisulfonil)-benzenossulfonamida.

ILCMS RT = 2,54 min, ES + ve 451 $(M H)^+$.

Exemplo 20

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-metanossulfonamida.

ILCMS RT = 2,42 min, ES + ve 511 $(M H)^+$.

Exemplo 21

Síntese de N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil] amino}fenil)-piridino-3-carboxamida

i) 2-{(3-Nitrofenil)metóxi}etanol

Etileno glicol (7,18 g) em DMF anidro (50 ml) foi tratado a 0° sob nitrogênio com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 1,85 g) e a mistura agitada durante 30 min. Brometo de 3-nitrobenzila (5,00 g) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 20° em 1 hora e agitada por um adicional de 15 horas. Tampão de fosfato (pH 6,5, 100 ml) e água (100 ml) foram adicionados e o produto foi extraído com EtOAc (2 x 150 ml). A

camada orgânica combinada foi lavada com água (2 x 200 ml) e secada (Na_2SO_4). A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com EtOAc- PE (1: 1 depois 2: 1) seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (16,34 g) HPLC RT = 1,554 min. TSP + ve 215 $(MNH_4)^+$.

ii) 1-[(2-[(6-Bromoexil)óxi]etóxi)metil]-3-nitrobenzeno

2-{(3-Nitrofenil)metóxi}etanol (6,50 g), 1,6-dibromoexano (24,2 g) e brometo de tetrabutilamônio (0,21 g) foram agitados sob nitrogênio a 20° e tratados com hidróxido de sódio a 50 % p/v (10 ml). A mistura foi agitada vigorosamente durante 19 horas antes de água (150 ml) ter sido adicionada. O produto foi extraído com diclorometano (3 x 80 ml) e a camada orgânica combinada foi secada (Na_2SO_4). A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com PE-EtOAc (1: 0 depois 3: 1) seguida pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (8,12 g). HPLC RT = 3,238 min.

iii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3-nitrofenil)metóxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (4,40 g) em DMF anidro (75 ml) foi tratado sob nitrogênio a 0° com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 1,04 g) e a mistura agitada durante 40 min. Uma solução de 1-[(2-[(6-bromoexil)óxi]etóxi)metil]-3-nitrobenzeno (8,12 g) em DMF (10 ml) foi adicionado e a mistura agitada a 20° durante 2 horas. Tampão de fosfato (pH 6,5, 100 ml) e água (100 ml) foram adicionados e o produto extraído com EtOAc (4 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com água (3 x 100 ml) e secada (Na_2SO_4). O solvente foi removido a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com EtOAc- PE (1: 1 depois 3: 2) seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (9,50 g). LCMS RT = 3,75 min, ES + ve 529 $(M H)^+$.

iv) (5R)-3-{6-[2-{(3-Aminofenil)metóxi}etóxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3-nitrofenil)metóxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona (9,50 g) em EtOAc (120 ml) e EtOH (120 ml) foi hidrogenada em óxido de platina (0,20 g) durante 1,75 hora. A mistura foi filtrada através de celite e lavada com EtOH. A evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (9,60 g). LCMS RT = 3,25 min, ES + ve 499 $(M H)^+$.

v) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-N'-(3-nitrofenil) uréia

Uma solução de (5R)-3-{6-[2-{(3-aminofenil)metóxi}etóxi]-hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (1,00 g) em diclorometano anidro (15 ml) foi tratada sob nitrogênio a 20° com isocianato de 3-nitrofenila (0,43 g) e a mistura agitada durante 4 horas. Isopropanol (20 ml) foi adicionado e a mistura agitada durante 17 horas antes do solvente ter sido removido a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com diclorometano-EtOH-amônia (325: 8: 1) seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (1,13 g). LCMS RT = 3,85 min, ES + ve 663 $(M H)^+$.

vi) N-(3-Aminofenil)-N'-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil] uréia

Uma solução de N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-N'-(3-nitrofenil) uréia (0,976 g) em EtOH (12 ml) e EtOAc (12 ml) foi hidrogenada em óxido de platina (0,020 g) durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de celite e lavada com EtOH. A evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,939). LCMS RT = 3,48 min, ES + ve 633

$(M\ H)^+$.

vii) N-{3-[({[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]amino}carbonil)amino]-fenil}piridino-3-carboxamida

Uma solução de N-(3-aminofenil)-N'-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}-metil)fenil]-uréia (0,20 g) em piridina (4 ml) foi tratada sob nitrogênio a 20° com cloridreto cloreto de nicotinoíla (0,118 g) e a mistura agitada durante 5,5 horas. Solução sat. de bicarbonato de sódio (25 ml) foi adicionada e o produto foi extraído com diclorometano (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi secada (Na_2SO_4) e o solvente removido a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por SPE. A eluição com diclorometano-EtOAc (1: 0, 1: 1, depois 0: 1), depois MeOH-EtOAc (1: 50), seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,209 g). LCMS RT = 3,54 min, ES + ve 738 $(M\ H)^+$.

viii) N-(3-{[({3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)-piridino-3-carboxamida

Uma solução de N-{3-[({[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazoildin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-amino}carbonil)amino]fenil}piridino-3-carboxamida (0,209 g) em THF anidro (10 ml) foi tratado sob nitrogênio a 20° com trimetilsilanolato de potássio (0,217 g). A mistura foi aquecida a 65° durante 2,5 horas antes do esfriamento até a temperatura ambiente. Tampão de fosfato (pH 6,5, 25 ml) foi adicionado e o produto extraído com EtOAc (3 x 20 ml). A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado por SPE. A eluição com diclorometano-EtOH-amônia (100: 8: 11 depois 50: 8: 1) seguido pela evaporação do solvente a vácuo, deu o composto do título (0,109 g). LCMS RT = 2,86 min, ES + ve 712 $(M\ H)^+$.

ix) N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)-piridino-3-carboxamida

Uma solução de N-(3-{[({3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenil}amino)-carbonil]amino}fenil)piridino-3-carboxamida (0,109 g) em ácido acético (4 ml) e água (2 ml) foi aquecida a 68° durante 30 min. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente antes de concentrar a vácuo para deixar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com diclorometano-EtOH-amônia (25: 8: 1) seguido pela evaporação do solvente a vácuo deu o composto do título (0,089 g). LCMS RT = 2,02 min, ES + ve 672 $(M H)^+$.

Exemplo 22

Síntese do composto N-ciclo-hexil-3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida com ácido (2E)-but-2-enodióico (2: 1)

i) Ácido 3-[(Ciclo-hexilamino)sulfonil]benzóico

Uma mistura de ácido 3-(clorosulfonil)benzóico (2,00 g) e diclorometano (20 ml) sob nitrogênio a 0° foi tratada com ciclo-hexilamina (3,63 ml) e a mistura foi agitada a 0° durante 0,5 hora. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi tratado com solução 1 M de hidrogeno sulfato de potássio (50 ml) e extraído com EtOAc (3 x 50 ml). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar o composto do título (2,28 g). LCMS RT = 3,16 min, ES + ve 284 $(M H)^+$.

ii) N-Ciclo-hexil-3-(hidroximetil) benzenossulfonamida

Uma solução de ácido 3-[(ciclo-hexilamino)sulfonil]benzóico (2,25 g) em THF (100 ml) sob nitrogênio a 0° foi tratada às gotas com solução 1 M de borano-THF (23,82 ml). A mistura foi agitada a 0° durante 0,5 h e depois a 20° durante 72 horas. A mistura foi esfriada até 0° e MeOH (20 ml) foi adicionado às gotas. A mistura foi agitada durante 15 min e depois

ácido clorídrico 2 N (50 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até 20°. O volume dos solventes orgânicos foi removido pela evaporação a vácuo e a fase aquosa residual foi extraída com EtOAc (2 x 40 ml). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por SPE em alumina (10 g, ativada, neutral, Brockmann 1). A eluição com MeOH-diclorometano (1: 20) deu o composto do título (1,944 g). LCMS RT = 2,95 min, ES + ve 270 $(M H)^+$.

iii) N-Ciclo-hexil-3-(hidroximetil)-N-({2-(trimetilsilil)etóxi} metil) benzenossulfonamida

Uma solução de N-ciclo-hexil-3-(hidroximetil)benzeno-sulfonamida (1,744 g) em DMF (30 ml) sob nitrogênio foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 311 mg) e a mistura agitada a 20° durante 0,5 hora. Cloreto de 2-(Trimetilsilil)etoximetila (1,15 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por um adicional de 2 horas a 20°. A solução tampão de fosfato (pH 6,5, 50 ml) e água (50 ml) foram adicionadas e a mistura foi extraída com EtOAc (240 ml). Os extratos combinados foram lavados com água (2 x 100 ml) e secados (Na_2SO_4). A evaporação do solvente a vácuo deu um resíduo que foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. A eluição com EtOAc- PE (3: 7) deu o composto do título (1,917 g). LCMS RT = 3,83 min. ES + ve 417 $(MNH_4)^+$.

iv) Metanossulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]hexil}óxi)etila

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-[2-hidroxietóxi]hexil)-1,3-oxazolidin-2- ona (200 mg) em diclorometano (14 ml) sob nitrogênio a 0° foi tratada com diisopropiletilamina (0,10 ml) seguido por cloreto de metanossulfonila (0,04 ml). A mistura foi agitada a 0° durante 0,5 hora e solução sat. de bicarbonato de sódio (30 ml) foi depois adicionada. A mistura foi extraída com diclorometano (30 ml) e o extrato orgânico secado (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado a vácuo para dar o

composto do título (240 mg). LCMS RT = 3,22 min, ES + ve 472 $(M H)^+$.

v) N-ciclo-hexil-3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)-N-({2-(trimetilsilil)etóxi}-metil)-benzenossulfonamida

Uma solução de N-ciclo-hexil-3-(hidroximetil)-N-({2-(trimetilsilil)etóxi}metil) benzenossulfonamida (508 mg) em DMF (8 ml) sob nitrogênio a 20° foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 58 mg) e a mistura foi agitada 15 min. Uma solução de metanossulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etila (400 mg) em DMF (2 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada a 20° durante 72 horas. A solução tampão de fosfato (pH 6,5, 10 ml) e água (20 ml) foram adicionadas e a mistura foi extraída com EtOAc (30 ml). O extrato foi lavado com água (2 x 30 ml), secado (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. A eluição com EtOAc- PE (1: 1) deu o composto do título (530 mg). LCMS RT = 4,47 min, ES + ve 793 $(M H)^+$.

vi) N-ciclohexil-3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]etóxi)metil]-N-({2-(trimetilsilil)etóxi}metil)-benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 3,58 min, ES + ve 749 $(M H)^+$.

vii) Composto N-Ciclo-hexil-3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil] benzenossulfonamida com ácido (2E)but-2-enedióico (2: 1).

Uma solução de N-ciclo-hexil-3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]-N-({[2-(trimetilsilil)etil]óxi}metil) benzenossulfonamida (350 mg) em ácido acético

(20 ml) e água (10 ml) foi aquecida a 70° durante 1 hora. A mistura foi esfriada até 20° e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi submetido á azeotropia com MeOH (2 x 10 ml) e o resíduo foi purificado pela TLC preparativo. A eluição com diclorometano-EtOH-amônia (25: 8: 1) deu a base livre (200 mg). Esta foi dissolvida em EtOH (5 ml) e tratada com uma solução de ácido fumárico (20 mg) em EtOH (5 ml). O solvente foi evaporado a vácuo para dar o composto do título (216 mg). LCMS RT = 2,70 min, ES + ve 579 $(M H)^+$.

Exemplo 23

Síntese do composto N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil-3-[(fenilsulfonil)-amino]benzamida com ácido (2E)-but-2-enodióico (2: 1)

i) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etóxi}metil)fenil]-3-nitrobenzamida

Uma solução de (5R)-3-{6-[2-{[(3-aminofenil)metil]óxi} etóxi]-hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (2,20 g) em piridina (20 ml) sob nitrogênio foi tratada com cloreto de 3-nitrobenzoíla (819 mg) e a mistura foi agitada a 20° durante 2,5 horas. Solução sat. de bicarbonato de sódio (100 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (2 x 50 ml). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. A eluição com EtOAc- PE (2: 1) deu o composto do título (2,11 g). LCMS RT = 3,71 min, ES + ve 648 $(M H)^+$.

ii) 3-Amino-N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil) fenilbenzamida

Uma solução de N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-3-

nitrobenzamida (2,11 g) em EtOAc (30 ml) e EtOH (30 ml) foi hidrogenada em óxido de platina (100 mg). Depois de 1,25 hora a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado evaporado a vácuo para dar o composto do título (1,955 g). LCMS RT = 3,49 min, ES + ve 618 $(M H)^*$.

iii) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-3-[(fenilsulfonil) amino]-benzamida

3-Amino-N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-benzamida (200 mg) em piridina (5 ml) sob nitrogênio foi tratada com cloreto de benzenossulfonila (0,045 ml) e a mistura foi agitada a 20° durante 2 horas. Solução sat. de bicarbonato de sódio (30 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (2 x 20 ml). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em gel de sílica. A eluição com EtOAc-diclorometano (1: 1) deu o composto do título (155 mg). LCMS RT = 3,72 min, ES + ve 758 $(M H)^+$.

iv) N-{3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenil-3-[(fenilsulfonil)amino]-benzamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,96 min, ES + ve 732 $(M H)^+$.

v) Composto de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)-amino]-benzamida com ácido (2E)-but-2-enodióico (2: 1)

O composto do título foi preparado por um procedimento similar aquele descrito no Exemplo 22 vii). LCMS RT = 2,71 min, ES + ve 692 $(M H)^+$.

Exemplo 24

Síntese de acetato de 4-[(1R)-2-({6-[2-({3-[(2,3-diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]benzil}óxi)etóxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)-fenol (1: 2)

i) (5R)-3-[6-(2-[({3-{(2,3-Diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-fenil}metil)óxi]etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3 oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-3-{6-[2-{[(3-aminofenil)metil]óxi}etóxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (200 mg) e 2,3-diidroimidazo[2,1b][1,3]tiazol-6-carboxaldeído (62 mg) (WO 94 / 10178) em diclorometano (10 ml) foi tratado sob nitrogênio com triacetóxi boroidreto de sódio (340 mg) e agitada a 20° durante 1,5 h. A mistura foi esfriada até 0°, a solução tampão de fosfato (pH 6,5, 20 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por SDE. A eluição com diclorometano, diclorometano-EtOH-amônia (400: 8: 1) depois (225: 8: 1) deu o composto do título (172 mg). LCMS RT 3,16 min, ES + ve 637 (M H).

ii) (1R)-2-{[6-(2-[{3-[(2,3-Diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]fenil}metóxi]etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-etanol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 viii). LCMS RT = 2,46 min, ES + ve 611 $(M H)^+$.

iii) Acetato de 4-[(1R)-2-({6-[2-({3-[(2,3-Diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]benzil}óxi)etóxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)-fenol (1: 2)

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 22 vii). LCMS RT = 2,25 min, ES + ve

571 $(M H)^+$.

Exemplo 25

Síntese de acetato de N-ciclopropil-3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-([3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metóxi)etóxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma mistura agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3-iodofenil)metóxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona (1,3 g), bis(pinacolato)diboro (0,94 g), acetato de potássio (0,62 g) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (complexo com diclorometano 1: 1, 100 mg) em DMF (25 ml) sob nitrogênio foi aquecido a 90° durante 3,5 horas. A mistura foi esfriada até 20°, vertida em água (400 ml) e extraída com EtOAc (340 ml). Os extratos foram lavados com água (200 ml), secados ($MgSO_4$) e evaporados a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com éter dietílico-PE (4: 1) deu o composto do título (920 mg). LCMS RT = 3,93 min, ES + ve 610 $(M H)^+$.

ii) (2-bromofenil)sulfonil(ciclopropil)carbamato de 1,1-dimetiletila

Ciclopropilamina (1,7 g) foi adicionado a um solução agitada de cloreto de 2-bromobenzenossulfonila (2,0 g) em THF (25 ml) sob nitrogênio. A mistura foi agitada a 0° durante 20 min e o solvente foi depois evaporado a vácuo. O resíduo foi depois triturado com água fria (20 ml), a mistura filtrada e a torta do filtro secada a vácuo. A torta do filtro foi depois dissolvida em diclorometano (30 ml) e tratada com trietilamina (1,53 ml) e 4-(dimetilamino)piridina (90 mg) com agitação sob nitrogênio. A mistura foi esfriada até 0° e foi tratada com dicarbonato de di-terc-butila (2,4 g). A mistura foi depois agitada a 5° durante 1 hora e depois lavada com ácido

clorídrico 1 N (40 ml), água (50 ml) e foi secada (Na_2SO_4). O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi recristalizado a partir de ciclo-hexano (30 ml) para dar o composto do título (2,00 g). LCMS RT 3,52 min, ES + ve 393 $(MNH_4)^+$, 395 $(MNH4)^+$.

iii) Ciclopropil{[3'-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)-1,1'-bifenil-2-il]sulfonil}-carbamato de 1,1-dimetiletila

Uma mistura agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-({[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]metil}óxi)etóxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2- ona (420 mg), (2-bromofenil)-sulfonil(ciclopropil)carbamato de 1,1-dimetiletila (341 mg) e carbonato de potássio (520 mg) em dimetoxietano (10 ml) sob nitrogênio foi tratado com [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (complexo com diclorometano 1: 1, 100 mg) e a mistura aquecida sob refluxo durante 18 horas. A mistura foi esfriada até 20°, diluída com EtOAc (25 ml) e filtrada através de celite. O filtrado foi evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com éter dietílico-PE (4: 1) deu o composto do título (262 mg). LCMS RT 4,15 min, ES -ve 822 $(MHCO_2)^-$.

iv) N-ciclopropil-3'-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

Uma mistura agitada de ciclopropil{[3'-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}-metil)-1,1'-bifenil-2-il]sulfonil}carbamato de 1,1-dimetiletila (260 mg) e trimetilsilanolato de potássio (420 mg) em THF (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi esfriada até 20°, vertida na solução tampão de fosfato (pH 6,5, 50 ml) e extraído com EtOAc (3 x 30 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (50 ml), secados ($MgSO_4$) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi

purificado por Biotage. A eluição com diclorometano-etanol-amônia (100: 8: 1) deu o composto do título (132 mg). LCMS RT = 3,06 min, ES + ve 653 $(M H)^+$.

v) Acetato de N-ciclopropil-3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,75 min, ES + ve 613 $(M H)^+$.

Exemplo 26

Síntese de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil) fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil] uréia

i) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-N'-(3-iodofenil) uréia

Isocianato de 3-iodofenila (500 mg) foi adicionado a uma solução de (5R)-3-{6-[2-{[(3-aminofenil)metil]óxi}etóxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (700 mg) em diclorometano (114 ml) e a mistura foi agitada a 20° sob nitrogênio durante 5 horas. Isopropanol (14 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 16 horas. O solvente foi evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com EtOAc- PE (2: 1) deu o composto do título (800 mg). LCMS RT 4,02 min, ES + ve 744 $(M H)^+$.

ii) N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-N'-[3-(feniletinil)fenil] uréia

Uma solução de N-[3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazoildin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenil]-N'-(3-iodofenil) uréia (393 mg) e fenilacetileno (77 mg) em DMF (6 ml) foi

tratado com diisopropiletilamina (5 ml) e nitrogênio foi passado através da solução durante 5 min. Iodeto de cobre (I) (10 mg) e diclorobis(trifanilfosfino)paládio (II) (47 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada sob nitrogênio a 20° durante 21,5 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e EtOAc (15 ml) foi adicionado. A solução sobrenadante foi coletada e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com diclorometano-etanol-amônia (325: 8: 1) deu o composto do título (328 mg). LCMS RT = 3,93 min, ES + ve 718 $(M H)^+$.

iii) N-{3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil] uréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 25 iv). LCMS RT = 3,35 min, ES + ve 692 $(M H)^+$.

iv) N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil] uréia

Uma solução de N-{3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil] uréia (242 mg) em MeOH (8 ml) foi carregada sob gravidade em um cartucho de SCX que foi pré condicionado com MeOH. A eluição com MeOH depois amônia-MeOH (15: 100) deu um resíduo que foi passado através de um cartucho SCX como descrito acima duas vezes mais. O resíduo resultante foi purificado por Biotage. A eluição com diclorometano-etanol-amônia (50: 8: 1) deu o composto do título (145 mg). LCMS RT = 3,34 min, ES + ve 652 $(M H)^+$.

Exemplo 27

Síntese do composto N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-

(2-feniletil)-fenil] uréia com ácido (2E)-but-2-enodióico (3: 2)

Uma solução de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)-fenil] uréia (70 mg) Em EtOH (15 ml) foi hidrogenada em paládio a 10 % em carvão vegetal ativado (70 mg). Depois de 2 horas a mistura foi filtrada através de celite e o solvente foi parcialmente evaporado a vácuo. Ácido fumárico (6,2 mg) foi adicionado e o solvente foi evaporado a vácuo para dar um resíduo. O resíduo foi tratado com MeOH quente (10 ml) e foi filtrado. O filtrado foi evaporado a vácuo para dar o composto do título (48 mg). LCMS RT = 3,25 min, ES + ve 655 $(M H)^+$.

Exemplo 28

Síntese de acetato de 3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenilcarbamato de ciclopentila

i) 3-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi}metil)fenilcarbamato de ciclopentila

Uma solução agitada de (5R)-3-{6-[2-{[(3-aminofenil)metil]óxi}etóxi]-hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (201 mg) e diisopropiletilamina (0,54 ml) em diclorometano (10 ml) sob nitrogênio foi tratado com ciclopenticloroformiato (0,348 ml) e a mistura foi agitada a 20° durante 51 horas. Solução sat. de bicarbonato de sódio (20 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com diclorometano-etanol-amônia (275: 8: 1) deu o composto do título (100 mg). LCMS RT = 3,80 min, ES + ve 611 $(M H)^+$.

ii) 3-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]fenilcarbamato de ciclopentila

O composto do título foi preparado por um procedimento

similar àquele descrito no Exemplo 25 iv). LCMS RT = 3,05 min, ES + ve 585 $(M H)^*$.

iii) Acetato de 3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenilcarbamato de ciclopentila

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,71 min, ES + ve 545 $(M H)^+$.

Exemplo 29

Síntese de acetato de 5-{3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-il}-pirimidino-2,4(1 H,3 H)diona

i) (5R)-3-{6-[2-{[(3'-{2,4-bis(1,1-dimetiletil)óxi]pirimidin-5-il}-1,1'-bifenil-3-il)metóxi}etóxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 25 iii). LCMS RT = 4,43 min, ES + ve 782 $(M H)^+$.

ii) (1R)-2-{[6-(2-{[3'-{2,4-bis[(1,1-dimetiletil)óxi]pirimidin-5-il}-1,1'-bifenil-3-il]metóxi}etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 viii). LCMS RT = 3,73 min, ES + ve 756 $(M H)^+$.

iii) Acetato de 5-{3'-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-il}pirimidino-2,4(1 H,3 H)-diona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii)). LCMS RT = 2,57 min, ES + ve

604 $(M H)^+$.

Exemplo 30

Síntese de acetato de 4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(3-iodobenzil)óxi]etóxi}-hexil)amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol

i) 2-{(3-Iodofenil)metóxi}etanol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito No Exemplo 2 ii). LCMS RT = 2,84 min, ES + ve 296 $(MNH4)^+$

ii) 1-[(2-[(6-Bromoexil)óxi]etóxi)metil]-3-iodobenzeno

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 ii). LCMS RT = 4,12 min.

iii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{(3-iodofenil)metóxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iii). LCMS RT = 3,87 min, ES + ve 610 $(M H)^+$.

iv) (1R)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{2-[(3-iodobenzil)-óxi]etóxi}hexil)amino] etanol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 viii). LCMS RT = 3,07 min, ES + ve 584 $(M H)^+$.

v) Acetato de 4-{(1R)-1-Hidróxi-2-[(6-{2-[(3-iodobenzil)óxi]etóxi}hexil)-amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,73 min, ES -ve, 542 $(M-H)^-$.

Exemplo 31

Síntese de acetato de 3'-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol

i) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{[(3'-hidróxi-1,1'-bifenil-3-il)metil]óxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma mistura agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-{[(3-iodofenil)metil]óxi}etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona (300 mg), ácido 3-hidroxifenilborônico (102 mg), fosfato de tripotássio (417 mg) e diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II) (100 mg) em dimetoximetano (10 ml) sob nitrogênio foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. A mistura foi esfriada até 20° e diluída com água (50 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (2 x 25 ml) e os extratos combinados lavados com água (50 ml) e secados (Na_2SO_4). A evaporação do solvente a vácuo, deu um resíduo que foi purificado por Biotage. A eluição com éter dietílico deu o composto do título (130 mg). LCMS RT = 3,74 min, ES + ve 593 $(MNH_4)^+$.

ii) 3'-[(2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 viii). LCMS RT = 2,99 min, ES + ve 550 $(M H)^+$.

iii) Acetato de 3'-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-1,1'-bifenil-3-ol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,69 min, ES + ve 510 $(M H)^+$.

Os seguintes exemplos foram similarmente preparados:

Exemplo 32

Acetato de N-(3-Etilfenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia

LCMS RT = 3,00 min, ES + ve 580 $(M H)^+$.

Exemplo 33

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3

(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-(3metilfenil) uréia

LCMS RT = 2,73 min, ES + ve 566 $(M H)^+$.

Exemplo 34

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-[3-(trifluorometil)fenil] uréia

LCMS RT = 2,91 min, ES + ve 620 $(M H)^+$.

Exemplo 35

Acetato de N-(3,5-Diclorofenil)-N'-{2-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi]etóxi) metil]fenil} uréia

LCMS RT = 3,19 min, ES + ve 620, 622, 623 $(M H)^+$.

Exemplo 36

Acetato de N-(3-Clorofenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia

LCMS RT = 3,01 min, ES + ve 586, 588 $(M H)^+$.

Exemplo 37

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-(3-iodofenil)-uréia

LCMS RT = 3,12 min, ES + ve 677 $(M H)^+$.

Exemplo 38

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3-Aminobenzil)óxi]etóxi}hexil) amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 4,32 min, ES + ve 433 $(M H)^+$.

Exemplo 39

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}piridino-3-

carboxamida

LCMS RT = 2,31 min, ES + ve 538 $(M H)^+$.

Exemplo 40

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}tiofeno-2-carboxamida

LCMS RT = 2,69 min, ES + ve 543 $(M H)^*$.

Exemplo 41

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}benzamida

LCMS RT = 2,72 min, ES + ve 537 $(M H)^+$.

Exemplo 42

Acetato de 3-(Benzoilamino)-N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)Fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} benzamida

LCMS RT = 2,70 min, ES + ve 656 $(M H)^+$.

Exemplo 43

Acetato de N-{3-[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil] fenil}-tiofeno-2-carboxamida

LCMS RT = 2,74 min, ES + ve 662 $(M H)^+$.

Exemplo 44

Acetato de N-{3-[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil] fenil}-nicotinamida (1: 2)

LCMS RT = 2,51 min, ES + ve 657 $(M H)^+$.

Exemplo 45

Acetato de N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]

amino}-fenil) benzenossulfonamida

LCMS RT = 2,80 min, ES + ve 707 $(M H)^+$.

Exemplo 46

Acetato de 4-[(1R)-2-({6-[2-(1,1'-Bifenil-2-ilmetóxi)etóxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,77 min, ES + ve 494 $(M H)^+$.

Exemplo 47

Acetato de 4-{(1R)-1-Hidróxi-2-[(6-{2-[(4'-metóxi-1,1'-bifenil-2-il)metóxi]etóxi}hexil)amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,79 min, ES + ve 524 $(M H)^+$.

Exemplo 48

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3-Bromobenzil)óxi]etóxi}hexil) amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,68 min, ES + ve 498 $(M H)^+$.

Exemplo 49

Acetato de 2-(Hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(3-fenoxibenzil)-óxi]etóxi}hexil)amino]etil} fenol

LCMS RT = 2,85 min, ES + ve 510 $(M H)^+$.

Exemplo 50

4-{(1R)-1-Hidróxi-2-[(6-{2-[(4-hidroxibenzil)óxi]etóxi}hexil) amino]etil}-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,40 min, ES + ve 434 (M H)*.

Exemplo 51

Acetato de 5-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}pirimidino-2,4-diol

LCMS RT = 2,19 min, ES + ve 528 $(M H)^+$.

Exemplo 52

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,5-Diclorobenzil)óxi]etóxi}

hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,86 min, ES + ve 486 $(M H)^+$, 488 $(M H)^+$.

Exemplo 53

Acetato de 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(3,5-Dimetilbenzil)óxi]etóxi} hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,76 min, ES + ve 446 $(M H)^+$.

Exemplo 54

4-((1R)-2-{[6-(2-{[2-Fluoro-6-(trifluorometil)benzil]óxi} etóxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

LCMS RT = 2,65 min, ES + ve 504 $(M H)^+$.

Exemplo 55

Acetato de 2-(Hidroximetil)-4-((1R)-1-hidróxi-2-{[6-(2-{[3-(trifluoro-metóxi)benzil]óxi}etóxi)hexil]amino}etil) fenol

LCMS RT = 2,89 min, ES + ve 502 $(M H)^+$.

Exemplo 56

2-(Hidroximetil)-4-{(1R)-1-hidróxi-2-[(6-{2-[(2-metil-1,1'-bifenil-3-il)-metóxi]etóxi}hexil)amino]etil} fenol

LCMS RT = 2,89 min, ES + ve 508 $(M H)^+$.

Exemplo 57

Acetato de 3-[(2,3-Diidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil) fenil]etil}amino)-hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}benzamida (1: 3)

LCMS RT = 2,43 min, ES + ve 690 $(M H)^+$.

Exemplo 58

N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil] amino}fenil)benzamida

LCMS RT = 2,80 min, ES + ve 671 $(M H)^+$.

Exemplo 59

N-(3-{[({3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino)carbonil]amino}fenil)tiofeno-2-carboxamida

LCMS RT = 2,80 min, ES + ve 677 $(M H)^+$.

Exemplo 60

N-(1,1'-Bifenil-3-il)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia

LCMS RT = 3,20 min, ES + ve 628 $(M H)^+$.

Exemplo 61

Acetato de N-(3-Aminofenil)-N'-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} uréia

LCMS RT = 2,38 min, ES + ve 567 $(M H)^+$.

Exemplo 62

Composto de 3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-N-metilbenzenossulfonamida com ácido (2E)-but-2-enodióico (2: 1)

LCMS RT = 2,25 min. ES + ve 511 $(M H)^+$.

Exemplo 63

Composto de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-3-[(tien-2-ilsulfonil)amino]-benzamida com ácido (2E)-but-2-enodióico (2: 1)

LCMS RT = min, 2,72 ES + ve 698 $(M H)^+$.

Exemplo 64

Acetato de N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

i) 1-({2-[(5-Bromopentil)óxi]etóxi}metil)-3-nitrobenzeno

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 ii). LCMS RT = 3,42 min

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{2-[(3-nitrobenzil)óxi] etóxi}pentil)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iii). LCMS RT = 3,46 min

iii) (5R)-3-(5-{2-[(3-Aminobenzil)óxi]etóxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iv). LCMS RT = 3,13 min

iv) N-(3-{[2-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)etóxi]metil}fenil)-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 v). LCMS RT = 3,58 min

v) N-[3-({2-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)óxi]etóxi}metil)fenil]-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,79 min

vi) Acetato de N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii).

LCMS RT = 2,42 min, ES + ve 538 $(M H)^+$

Exemplo 65

Acetato de N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}propóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

i) 3-[(3-Nitrobenzil)óxi]propan-1-ol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 i). TSP + ve 229 $(M H)^+$

ii) 1-({3-[(5-Bromopentil)óxi]propóxi}metil)-3-nitrobenzeno

O composto do título foi preparado por um procedimento

similar àquele descrito no Exemplo 21 ii). LCMS RT = 3,80 min

iii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{3-[(3-nitrobenzil)-óxi]propóxi}pentil)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iii) LCMS RT = 3,57 min

iv) (5R)-3-(5-{3-[(3-Aminobenzil)óxi]propóxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iv). LCMS RT = 3,21 min

v) N-(3-{[3-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)propóxi]metil}fenil)-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 v). LCMS RT = 3,62 min

vi) N-[3-({3-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)óxi]propóxi}metil)fenil]-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,94 min

vii) Acetato de N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}propóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii).

LCMS RT = 2,50 min, ES + ve 552 $(M H)^+$

Exemplo 66

Acetato de N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)heptil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

i) 1-({2-[(7-Bromoeptil)óxi]etóxi}metil)-3-nitrobenzeno

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 ii). LCMS RT = 3,83 min

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(7-{2-[(3-

nitrobenzil)-óxi]etóxi}heptil)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iii). LCMS RT = 3,67 min

iii) (5R)-3-(7-{2-[(3-Aminobenzil)óxi]etóxi}heptil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iv). LCMS RT = 3,40 min

iv) N-(3-{[2-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}óxi)etóxi]metil}fenil)-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 v). LCMS RT = 3,74 min

v) N-[3-({2-[(7-({(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}heptil)óxi]etóxi}metil)fenil]-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,91 min

vi) Acetato de N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)heptil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS IRT = 2,58 min, ES + ve 566 $(M H)^+$

Exemplo 67

Acetato de N-(3-{[({3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil}amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil}amino) carbonil]-amino)fenil) nicotinamida

i) N-(3-{[2-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)etóxi]metil}fenil)-N'-(3-nitrofenil) uréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 v) usando isocianato de 3-nitrofenila e

purificado usando Biotage eluindo com DCM-MeOH (50: 1). LCMS RT = 3,67 min

ii) N-(3-Aminofenil)-N'-(3-{[2-({5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)etóxi]metil}fenil) uréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iv). LCMS RT = 3,22 min

iii) N-[3-({[(3-{[2-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}óxi)etóxi]metil}fenil) amino]carbonil}amino)fenil]-nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 vii). LCMS RT = 3,38 min

iv) N-{3-[({[3-({2-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)óxi]etóxi}metil)fenil]amino} carbonil)amino]fenil}-nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 vii). Ele foi purificado usando TLC Prep. (sílica, 1 mm de espessura, 20 x 20 cm) eluindo com DCM-EtOH: amônia aquosa S.G. 0,880 (100: 8: 1) para produzir o composto do título (83 mg). LCMS RT = 2,73 min

v) Acetato de N-(3-{[({3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil} amino)carbonil]-amino}fenil) nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 viii) LCMS RT = 2,45 min, ES + ve 658 $(M H)^+$

Exemplo 68

Acetato de N-(3-{[({3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]óxi}propóxi)metil]fenil}amino)

carbonil]amino}fenil) nicotinamida

i) N-(3-{[3-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)propóxi]metil}fenil)-N'-(3-nitrofenil) uréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 v). LCMS RT = 3,75 min

ii) N-(3-Aminofenil)-N'-(3-{[3-({5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzo-dioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)propóxi] metil}fenil) uréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iv). LCMS RT = 3,31 min

iii) N-[3-({[(3-{[3-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)propóxi]metil}fenil)amino]carbonil}amino) fenil]nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 vii). LCMS RT = 3,46 min

iv) N-{3-[({[3-({3-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)óxi]propóxi}metil)fenil]amino} carbonil)amino]-fenil}nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 viii) LCMS RT = 2,80 min

v) Acetato de N-(3-{[{(3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]óxi}propóxi)metil]fenil} amino)carbonil]aminol}fenil) nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 LCMS RT = 2,51 min, ES + ve 672 $(M H)^+$

Exemplo 69

Acetato de N-(3-{[({3-[(3-{[7-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-

3-(hidróximetil)fenil]etil}amino)heptil]óxi}propóxi)metil]fenil}amino) carbonil]amino}fenil) nicotinamida

i) N-(3-{[3-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}óxi)propóxi]metil}fenil)-N'-(3-nitrofenil) uréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 v). LCMS RT = 3,84 min

ii) N-(3-Aminofenil)-N'-(3-{[3-({7-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzo-dioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-heptil}óxi)propóxi]metil} fenil) uréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iv). LCMS RT = 3,44 min

iii) N-[3-({[(3-{[3-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}óxi)propóxi]metil}fenil)amino]carbonil}amino) fenil]nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 vii). LCMS RT = 3,57 min

iv) N-{3-[({[3-({3-[(7-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzadiaxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}heptil)óxi]propóxi}metil)fenil] amino}carbonil)amino]-fenil}nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 viii). LCMS RT = 2,83 min

v) Acetato de N-(3-{[({3-[(3-{[7-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]óxi}propóxi)metil]fenil} amino)carbonil]amino}fenil) nicotinamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii).

LCMS RT = 2,58 min, ES + ve 686 $(M H)^+$

Exemplo 70

Acetato de N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil} metanossulfonamida

i) N-(3-{[2-{[5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzadioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)etóxi]metil}fenil) metanossulfonamida

Uma solução de (5R)-3-(5-{2-[(3-aminobenzil)óxi]etóxi}-pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (52 mg) em piridina (4 ml) foi tratada com cloreto de metanossulfonila (13 mg) a 20° C durante 3 horas. A mistura foi extinta com bicarbonato de sódio sat. aquoso (20 ml) e dividida com DCM. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado usando SPE eluindo com DCM depois EtOAc- PE (3: 1). As frações selecionadas foram evaporadas a vácuo para produzir o composto do título (39 mg).

LCMS RT = 3,29 min

ii) N-[3-({2-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)óxi]etóxi}metil)fenil]metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,53 min

iii) Acetato de N-{3-[(2-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}etóxi)metil]fenil} metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,12 min, ES + ve 497 $(M H)^+$

Exemplo 71

Acetato de N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}propóxi)metil]fenil} metanossulfonamida

i) 1-({3-[(5-Bromopentil)óxi]propóxi}metil)-3-nitrobenzeno

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 24 ii). LCMS RT = 3,80 min

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{3-[(3-nitrobenzil)óxi] propóxi}pentil)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iii). LCMS RT = 3,57 min

iii) (5R)-3-(5-{2-[(3-Aminobenzil)óxi]etóxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 21 iv). LCMS RT = 3,21 min

iv) N-(3-{[3-({5-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil}óxi)propóxi]metil}fenil) metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 70 i) purificado usando Biotage eluindo com EtOAc- PE (3: 1). LCMS RT = 3,26 min

v) N-[3-({3-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}pentil)óxi]propóxi}metil)fenil]metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,57 min

vi) Acetato de N-{3-[(3-{[5-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)pentil]óxi}propóxi)metil]fenil} metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,20 min

Exemplo 72

Acetato de N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)heptil]óxi}etóxi)metil]fenil}

metanossulfonamida

i) N-(3-{[2-({7-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil}óxi)etóxi]metil}fenil) metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 70 i). LCMS RT = 3,48 min

ii) N-[3-({2-[(7-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidróxi-etil]amino}heptil)óxi]etóxi}metil)fenil]metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,69 min

iii) Acetato de N-{3-[(2-{[7-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)heptil]óxi}etóxi)metil]fenil} metanossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1

LCMS RT = 2,28 min, ES + ve 525 $(M H)^+$

Exemplo 73

Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil} benzenossulfonamida

i) N-(3-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil) benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 70 i) usando cloreto de benzenossulfonila e purificado usando SPE e eluindo com DCM-MeOH (300: 1) depois a 100: 1. LCMS RT = 3,51 min

ii) Acetato de N-{3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}

benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). O produto foi purificado usando cartucho SCX-2 eluindo com EtOH depois EtOH-amônia 2M em MeOH (9: 1). O resíduo resultante depois da evaporação do solvente foi ainda purificado usando SPE eluindo com DCM depois de relações variáveis de DCM-EtOH-amônia aquosa S.G. 0,880. As frações selecionadas foram evaporadas a vácuo para produzir a base livre. Esta foi dissolvida em AcOH (4 ml) depois submetida à azeotropia com MeOH (3 x 8 ml) para produzir o composto do título (214 mg), LCMS RT = 2,50 min, ES + ve 573 $(M H)^+$

Exemplo 74

4((1R)-2-{[6-(2-{[3-(Dimetilamino)benzil]óxi}etóxi)hexil] amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

i) (5R)-3-[6-(2-{[3-(Dimetilamino)benzil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de álcool 3-dimetilaminobenzílico (641 mg) em DMF (3 ml) sob nitrogênio foi tratado com hidreto de sódio (220 mg, 60 % em óleo) e a mistura agitada a 20° durante 15 min. Uma solução de metanossulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etila (2,00 g) em DMF (5 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada a 20° durante 21 horas. A solução tampão de fosfato (15 ml, pH 6,5) foi adicionada, a mistura agitada durante 15 min e depois extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por Biotage (40 g). A eluição com EtOAc - PE (1: 2) deu o composto do título (2,125 g). LCMS RT = 3,47 min.

ii) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(Dimetilamino)benzil]óxi}etóxi)hexil] amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

O composto do título foi preparado por um procedimento

similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 2,38 min.

iii) 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(dimetilamino)benzil]óxi}etóxi)hexil] amino}-1-hidroxietil)-2-(hidróximetil) fenol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii). LCMS RT = 2,17 min, ES + ve 461 $(M H)^+$

Exemplo 75

Composto de acetato de 3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-N,N,N-trimetil-benzenamínio com ácido acético (1: 1)

i) 6-(2-{[3-(dimetilamino)benzil]óxi}etóxi)hexil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]carbamato de benzila

Uma solução de (1R)-2-{[6-(2-{[3-(dimetilamino)benzil]óxi}-etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (200 mg) em diclorometano (10 ml) foi tratada sob nitrogênio com diisopropiletilamina (0,09 ml) seguido por cloroformiato de benzila (0,099 ml) e a mistura foi agitada a 20° durante 4 horas. Solução saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por SPE (sílica, 10 g). A eluição com diclorometano - etanol - amônia 0,880 (250: 8: 1) deu o composto do título (220 mg). LCMS RT = 3,87 min.

ii) Iodeto de 3-{12-[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-13-oxo-15-fenil-2,5,14-trioxa-12-azapentadec-1-il}-N,N,N-trimetilbenzenamínio

Uma solução de 6-(2-{[3-(dimetilamino)benzil]óxi}etóxi) hexil-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]carbamato de benzila (571 mg) em DMF (9 ml) foi tratada com iodometano (0,09 ml) e a mistura foi agitada 20° durante 16 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado por SDE (sílica, 10 g). A eluição com metanol - 0,880

amônia (119: 1) deu o composto do título (346 mg). LCMS RT = 2,79 min.

iii) iodeto de 3-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)-N,N,N-trimetilbenzenamínio

Uma solução de iodeto de 3-{12-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-13-oxo-15-fenil-2,5,14-trioxo-12-azapentadec-1-il)-N,N,N-trimetilbenzenamínio (195 mg) em etanol (15 ml) foi hidrogenada em paládio a 10 % em carbono (194 mg) durante 5 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC autopreparativa direcionada a massa para dar o composto do título (7 mg). LCMS RT = 2,13 min.

iv) Composto de acetato de 3-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]-N,N,N-trimetil-benzenamínio com ácido acético (1: 1)

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii).

LCMS RT = 1,87 min, ES + ve 475 M^+

Exemplo 76

Acetato de N-{4-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

i) (5R)-3-(6-{2-[(4-Bromobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[(2-hidroxietil)óxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona (2,00 g) em DMF (25 ml) sob nitrogênio foi tratada com hidreto de sódio (244 mg, 60 % em óleo) e a mistura foi agitada a 20° durante 15 min. Brometo de 4-Bromobenzila (1,40 g) foi adicionado e a mistura foi agitada a 20° durante 18 horas. A solução tampão de fosfato (50 ml, pH 6,5) e água (50 ml) foram adicionados e a mistura foi extraída com EtOAc. O extrato foi lavado com água, secado

(Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo para dar um resíduo. O resíduo foi purificado pela cromatografia em gel de sílica cintilante (40 mm de diâmetro da coluna). A eluição com EtOAc - PE (1: 1) deu o composto do título (2,125 g). LCMS RT = 3,77 min.

ii) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-({4-[(difenilmetileno)amino]benzil}óxi)etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma mistura de acetato de paládio (II) (40 mg), racemic-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'binaftil (166 mg) e carbonato de césio (811 mg) sob nitrogênio foi tratado com tolueno (15 ml) e benzofenonaimina (0,36 ml) seguido por uma solução de (5R)-3-(6-{2-[(4-bromobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (1,00 g) em tolueno (10 ml). A mistura agitada foi aquecida a 100° durante 18 horas. A mistura foi esfriada até 20°, diclorometano (25 ml) foi adicionado e a mistura foi filtrada. O filtrado foi evaporado a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia em gel de sílica cintilante (30 mm de diâmetro da coluna). A eluição com EtOAc - PE (3: 2) deu o composto do título (890 mg).

LCMS RT = 4,07 min.

iii) (5R)-3-(6-{2-[(4-Aminobenzil)óxi]etóxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-({4-[(difenilmetileno)amino]benzil}óxi)etóxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2- ona (860 mg) em MeOH (13 ml) foi tratado com acetato de sódio (255 mg) seguido por cloridreto de hidroxilamina (162 mg) e a mistura foi agitada a 20° durante 0,5 hora. A solução tampão de fosfato (30 ml, pH 6,5) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado por SPE (sílica, 10 g). A eluição com EtOAc - ciclo-hexano (1: 1) depois (4: 1) deu o composto do título (321 mg). LCMS RT = 3,18 min.

iv) N-(4-{[2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-

il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etóxi]metil}fenil)-N'-feniluréia

Uma solução de (5R)-3-(6-{2-[(4-aminobenzil)óxi]etóxi} hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (150 mg) em diclorometano (5 ml) sob nitrogênio foi tratada com isocianato de fenila (0,07 ml) e a mistura agitada a 20° durante 5 horas. Álcool isopropílico (5 ml) foi adicionado e a solução foi agitada por um adicional de 18 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e o resíduo purificado por SRE (sílica, 10 g). A eluição com EtOAc - ciclo-hexano (3: 7) depois EtOAc deu o composto do título (159 mg). LCMS RT = 3,68 min.

v) N-[4-({2-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2hidroxietil]amino}hexil)óxi]etóxi}metil)fenil-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xii). LCMS RT = 3,68 min.

vi) Acetato de N-{4-[(2-{[6-({(2R)-2-Hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)hexil]óxi}etóxi)metil]fenil}-N'-feniluréia

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 1 xiii).

LCMS RT = 2,54 min, ES + ve 552 $(M H)^+$

Exemplo 77

4-((R)-2-{6-[2-(2,6-Diclorobenzilóxi)-etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2hidroximetil-fenol

i) 2-(2,6-Diclorobenzilóxi)etanol

Metóxido de sódio (104,4 g, 1,93 mol) foi adicionado às porções a etileno glicol (3,74 litro) sob N_2, mantendo a temperatura abaixo de 35° C. Depois de 1 a 2 horas, brometo de 2,6-diclorobenzila (400 g, 1,67 mol) foi adicionado e a mistura aquecida a 55-60° C durante 1 hora. No esfriamento a 20° C água (2,14 litros) foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila (2,14 litro). A camada aquosa foi separada e extraída duas vezes com acetato de etila (2,14 litro, 1,28 litro). Os extratos orgânicos

combinados foram lavados com água (2,14 litro) depois evaporados até a secura para produzir um óleo incolor (371,8 g) - LC RT = 4 min. Este pode ser submetido à cromatografia em sílica (Biotage) eluindo com acetato de etila a 10 % em 60 / 80 de *petrol* para produzir o composto do título.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, 2 H, J = 8,2 Hz), 7,20 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 4,83 (s, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 2,18 (t, 1 H, J = 6,3 Hz)

ii) 2-[2-(6-Bromo-hexilóxi)-etoximetil]-1,3-dicloro-benzeno

50 % de NaOH aq (1,89 litro), 2-(2,6-diclorobenzilóxi)etanol (473,2 g), 1,6-dibromoexano (2,44 kg, 5 eq) e brometo de tetrabutilamônio (34,1 g, 5 % em mol) em tolueno (1,89 litro) foi aquecida a 55 - 60° C durante 8 a 20 horas. No esfriamento água (558 ml) e tolueno (558 ml) foram adicionados. A fase aquosa foi separada e diluída com água (1 litro) depois retro extraída com tolueno (11,11 litro). Os extratos de tolueno combinados foram lavados duas vezes com água (2,2 litros), depois evaporados até a secura em um evaporador rotativo. O 1,6-dibromoexano em excesso foi removido usando uma evaporador de película limpo e o produto bruto resultante submetido á cromatografia em sílica (5 kg de Biotage), eluindo com acetato de etila a 5 % em *petrol* 60 / 80, para dar o composto do título (503,2 g) - LC RT = 7,0 min,

iii) (R)-3-{6-[2-(2,6-Diclorobenzilóxi)-etoxi]-hexil}-5-(2,2-dimetil-4Hbenzo[1,3]dioxin-6-il)-oxazolidin-2- ona

Terc-butóxido de potássio (4,38 g, 39 mmoles) foi adicionado a uma solução de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (9,3 g, 39 mmoles) em DMF anidro (100 ml) sob N_2 e a reação agitada durante 1 hora na temperatura ambiente. Uma solução de 2-[2-(6-bromo-hexilóxi)-etoximetil]-1,3-dicloro-benzeno (15 g, 39 mmoles) em DMF anidro (25 ml) foi adicionada e a reação deixada agitar na temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reação foi vertida em gelo / água

(350 ml) e extraída com acetato de etila (300 ml). A camada orgânica foi separada depois lavada sucessivamente com água / salmoura saturada (250 ml / 25 ml), água / salmoura (25 ml / 10 ml) e finalmente salmoura (150 ml), antes de secar em sulfato de sódio. A solução foi concentrada até a secura sob vácuo para produzir o composto do título como um óleo (21,6 g) - LC RT 6,8 min.

iv) (R)-2-{6-[2-(2,6-Diclorobenzilóxi)-etóxi]-hexilamino}-1-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-etanol

O composto do título foi preparado por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 4 (ii).

(v) 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-Diclorobenzilóxi)etóxi]hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol

HCl 1 N (295 ml) foi adicionado a uma solução de (R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenzilóxi)etóxi]hexilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-etanol (52 g, 0,099 mol) em etanol (312 ml) e a reação agitada na temperatura ambiente durante 1,5 horas. Solução saturada de bicarbonato de sódio (500 ml) foi adicionada seguida por diclorometano (500 ml). A camada aquosa foi separada e extraída com mais diclorometano (500 ml). As soluções orgânicas combinadas foram lavadas com mistura de água / salmoura (500 ml / 100 ml), depois evaporadas. O resíduo (50 g) foi submetido á cromatografia em sílica (800 g, Biotage) eluindo com uma mistura de diclorometano / etanol / amônia (50 / 8 / 1), para produzir o composto do título como um óleo (35,2 g) - LC RT = 4,1 min.

^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,47 (m, 2 H), 7,38 (m, 2 H), 7,19 (dd, 1 H, J = 8,3, 2,3 Hz), 6,84 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 4,90 (s, 2 H), 4,78 (dd, 1 H, J = 8,7, 4,5 Hz), 4,74 (s, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,55 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,87 (dd, 1 H, J = 12,1, 8,7 Hz), 2,79 (dd, 1 H, J = 12,1, 4,5 Hz), 2,69 (m, 2 H), 1,63 (m, 4H), 1,44 (m, 4H)

Exemplo 78

Sais de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-Diclorobenzilóxi)-etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol

i) sal de trifenilacetato

O ácido trifenilacético (1,81 g, 1 eq) foi adicionado a uma solução de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenzilóxi)-etóxi]hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (3,28 g) em etanol (20 ml) e a mistura aquecida a 80° C para se obter uma solução. A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e o produto resultante filtrado, lavado com um pouco de etanol, depois secado a vácuo a 50° C para produzir o composto do título como um sólido cristalino branco (4,3 g). p.f. (DSC) 131,9 a 134,2° C. O padrão XRPD deste produto é mostrado na Figura 1.

ii) Sal de α-Fenilcinamato

O ácido α-Fenilcinâmico (0,249 g) foi adicionado a uma solução de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenzilóxi)-etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (0,54 g) em isopropanol (5 ml). A solução foi semeada com produto e deixada agitar na temperatura ambiente durante 20 horas. O produto foi filtrado, lavado com um pouco de isopropanol, depois secado a vácuo a 50° C para produzir o composto do título como um sólido branco cristalino (0,56 g). p.f. (DSC) 116,1 a 117,9° C. O padrão de XRPD deste produto é mostrado na Figura 2.

iii) Sal de 1-Naftoato

O ácido 1-naftóico (0,16 g, 0,97 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenzilóxi)-etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (0,46 g) em MIBK (5 ml) e a suspensão resultante aquecida a 80° C. A solução resultante foi deixada esfriar lentamente até a temperatura ambiente e deixada agitar durante 20 horas. O produto foi filtrado, lavado com MIBK, depois secado a vácuo a 50° C para produzir o composto do título como um sólido (0,49 g). p.f. (DSC) 91,4 a 95,2° C. O padrão de XRPD deste produto é mostrado na Figura 3.

iv) Sal de (R)-Mandelato

O ácido (R)-Mandélico (0,15 g) foi adicionado a uma solução de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenzilóxi)-etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil-fenol (0,48 g) em MIBK (5 ml) e a suspensão resultante aquecida a 80° C. A solução resultante foi deixada esfriar lentamente até a temperatura ambiente e deixada agitar durante 20 horas. O produto foi filtrado, lavado com MIBK, depois secado a vácuo a 50° C para produzir o composto do título como um sólido (0,44 g). O padrão de XRPD deste produto é mostrado na Figura 4.

Exemplo 79

Acetato de 4-{(1R)-2-[(5-{2-[(2,6-Diclorobenzil)óxi]etóxi}pentil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol

i) 2-({2-[(5-Bromopentil)óxi]etóxi}metil)-1,3-diclorobenzeno

Preparado a partir de 2-[(2,6-diclorobenzil)óxi] etanol usando o método descrito no Exemplo 77 ii) LCMS RT = 3,91 min

ii) (5R)-3-(5-{2-[(2,6-Diclorobenzil)óxi]etóxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Preparado usando o método descrito no Exemplo 21 iii)

LCMS RT = 3,75 min

iii) (1R)-2-[(5-{2-[(2,6-Diclorobenzil)óxi]etóxi}pentil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Preparado usando o método descrito no Exemplo 1 xii)

LCMS RT = 2,71 min

iv) Acetato de 4-{(1R)-2-[(5-{2-[(2,6-Diclorobenzil)óxi]etóxi}pentil)amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

Preparado usando o método descrito no Exemplo 1 xiii)

LCMS RT = 2,38 min ES + ve 472, 474 e 476 $(M H)^+$

Exemplo 80

Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfonil)benzil]

óxi}etóxi)hexil]-amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

i) Terc-butil{[3-(ciclopentiltio)benzil]óxi}dimetilsilano

Terc-butil[(3-iodobenzil)óxi]dimetilsilano (WO 9513095) (1,44 g) em 1-metil-2-pirrolidona seca (15 ml) e trietilamina (4 ml) foi agitado na temperatura ambiente sob nitrogênio. 1-1'Bis(difenilfosfino)ferroceno (110 mg) e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (258 mg) foram adicionados e a mistura foi agitada durante 15 min. Ciclopentil mercaptana (0,42 g) foi depois adicionada e a mistura de reação agitada a 60° C durante 2 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, vertida em água e extraída com éter dietílico. Os extratos orgânicos combinados foram secados ($MgSO_4$) e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado em 50 g de SPE, eluindo com um gradiente escalonado de 10 a 100 % de diclorometanociclo-hexano para dar o composto do título (1,09 g)

LCMS RT= 4,67 min

ii) [3-(ciclopentiltio)fenil]metanol

Uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (1 M, 6 ml) foi adicionada a uma solução de terc-butil {[3-(ciclopentiltio)benzil]-óxi}dimetilsilano (1,09 g) em THF seco (10 ml). A solução foi agitada durante 18 horas sob nitrogênio e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água. A fase orgânica foi separada e lavada com água. A fase orgânica foi separada e o solvente evaporado a vácuo. O resíduo foi purificado em um cartucho SPE de 10 g de sílica, eluindo com um gradiente escalonado de 10 % a 100 % de diclorometano-ciclo-hexano para dar o composto do título (0,65 g).

LCMS RT = 3,3 min

iii) (5R)-3-[6-(2-{[3-(ciclopentiltio)benzil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Uma solução de [3-(ciclopentiltio)fenil]metanol (270 mg) em

DMF seco (10 ml) sob nitrogênio foi tratada com hidreto de sódio (dispersão a 60 % em óleo mineral, 57 mg) e a mistura agitada durante 1 hora. Metanossulfonato de 2-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}óxi)etila (0,4 g) em DMF seco (2 ml) foi depois adicionado e a mistura agitada durante 18 horas. A solução tampão de fosfato (pH 6,5) foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com água e secados ($MgSO_4$), filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo foi purificado em um cartucho SPE de 10 g de sílica, eluindo com 10 % a 20 % de acetato de etila - ciclo-hexano para dar o composto do título (0,239). LCMS RT = 4,08 min.

iv) (5R)-3-[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfinil)benzil]óxi}etóxi) hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Periodato de sódio (333 mg) foi adicionado a uma solução de (5R)-3-[6-(2-{[3-(ciclopentiltio)benzil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (230 mg) em etanol (12 ml) e água (4 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante 3 horas e o etanol evaporado a vácuo. A fase aquosa foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila combinados foram secados ($MgSO_4$) filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo foi purificado em um cartucho SPE de 10 g de sílica, eluindo com um gradiente escalonado de 10 % a 100 % de acetato de etila - ciclo-hexano, para dar o composto do título (201 mg). LCMS RT = 3,54 min.

v) (5R)-3-[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfonil)benzil]óxi}etóxi) hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona

Ácido 3-cloroperbenzóico (60 mg; 57 % de pureza) foi adicionado a uma solução de (1R)-2-{[6-(2-{[3-(5R)-3-[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfinil)benzil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (106 mg) em DCM seco (5 ml) agitando sob nitrogênio a 0° C. A solução foi deixada aquecer até a

temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas. A mistura de reação foi extinta com solução aquosa de sulfito de sódio. A camada orgânica foi separada e lavada duas vezes com sulfito de sódio aquoso, secada ($MgSO_4$) filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo foi purificado em um cartucho SDE de 5 g de sílica, eluindo com um gradiente escalonado de 20 % a 100 % de acetato de etila - ciclo-hexano para dar o composto do título (96 mg). LCMS RT = 3,68 min.

vi) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfonil)benzil]óxi}etóxi) hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

O composto do título foi preparado a partir de (5R)-3-[6-(2-{[3(ciclopentilsulfonil)benzil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 4 iii. O resíduo foi purificado em um cartucho SPE, eluindo com metanol - diclorometano - amônia (10: 90: 1), para dar o composto do título. LCMS RT = 2,80 min,

vii) Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfonil) benzil]óxi}-etóxi)hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

O composto do título foi preparado a partir de (1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfonil)benzil]óxi}etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol, por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 4 iii. LCMS RT = 2,41 min. ES + ve 548 $(M+H)^+$

Exemplo 81

Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfinil)benzil] óxi}etóxi)hexil]-amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

i) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfinil)benzol]óxi}etóxi) hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

O composto do título foi preparado a partir de (5R)-3-[6-(2-{[3(ciclopentilsulfinil)benzil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona (exemplo 80 iv) por um

procedimento similar àquele descrito no Exemplo 4 ii) LCMS RT = 2,69 min.

ii) Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfinil)benzil]óxi}etóxi)-hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

O composto do título foi preparado a partir de (1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentilsulfinil)benzil]óxi}etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 4 iii). LCMS RT = 2,43 min ES + ve 534 $(M+H)^+$

Exemplo 82

Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentiltio)benzil]óxi}etóxi)hexil]-amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

i) (1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentiltio)benzil]óxi}etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

O composto do título foi preparado a partir de (5R)-3-[6-(2-{[3(ciclopentiltio)benzil]óxi}etóxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2- ona por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 4 ii). LCMS RT = 3,18 min

ii) Acetato de 4-((1R)-2-{[6-(2-{[3-(Ciclopentiltio)benzil]óxi}etóxi)-hexil]amino}-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol

O composto do título foi preparado a partir de (1R)-2-{[6-(2-{[3-(ciclopentiltio)benzil]óxi}etóxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol por um procedimento similar àquele descrito no Exemplo 4 iii). LCMS RT = 2,82 min ES + ve m / z = 518 $(M+H)^+$

ATIVIDADE BIOLÓGICA

As potências dos compostos anteriormente mencionados foram determinadas usando melanoforos de sapo transfectados com o adreno-receptor beta 2 humano. As células foram incubadas com melatonina para induzir a agregação de pigmento. A dispersão de pigmento foi induzida pelos compostos que atuam sobre o adrenorreceptor beta 2 humano. A atividade agonista de beta 2 dos compostos de teste foi avaliada pela sua capacidade

para induzir uma mudança na transmitância de luz através de uma monocamada de melanoforo (uma conseqüência da dispersão de pigmento). No adrenorreceptor beta 2 humano, os compostos dos exemplos 1 e 4 a 82 tiveram valores de IC_{50} abaixo de 1 μM.

A potência nos adrenoceptores beta 1 e beta 3 humanos foi determinada em estudos funcionais usando células do ovário do hamster chinês transfectadas com o adrenoceptor beta 1 humano ou o adrenoceptor beta 3 humano. A atividade agonística foi avaliada pela medição das mudanças na AMP cíclica intracelular. Particularmente para os compostos preferidos da invenção, a seletividade para os adrenoceptores beta 2 em relação aos adrenoceptores beta 1 foi tipicamente de 10 vezes ou maior. A seletividade para os adrenoceptores beta 2 em relação aos adrenoceptores beta 3 foi tipicamente de 5 vezes ou maior.

O início da ação e a duração da ação *in vitro* foi avaliada em preparações das vias aéreas superfusadas isoladas (humano ou porquinho da Índia). Os tecidos foram contraídos eletricamente ou por espasmógeno. O agonista foi perfusado no tecido até que a relaxação máxima foi obtida e o início da ação determinado. A perfusão do agonista foi depois cessada e a duração determinada pelo tempo tomado para re-estabecer a resposta contrátil. Para os compostos particularmente preferidos da invenção, o início foi tipicamente em menos de 30 min. A duração foi tipicamente > 3 horas.

Os compostos particularmente preferidos da invenção são inibidores potentes e de ação duradoura de broncoespasmos induzidos pela histamina em porquinhos da Índia conscientes. Eles também demonstram um índice terapêutico melhorado em porquinhos da Índia conscientes (efeitos broncoprotetivos *vs* efeitos de diminuição da pressão sangüínea) em relação aos broncodilatadores agonistas de beta 2 de ação duradoura estabelecidos.

Os compostos particularmente preferidos da invenção apresentam biodisponibilidade oral baixa em ratos e cães. Em culturas de

hepatócito humano eles são metabolizados aos produtos que são significantemente menos potentes no adrenoceptor beta 2 do que o composto precursor.

O pedido do qual esta descrição e reivindicações formam parte pode ser usado como uma base para a prioridade em relação a qualquer pedido subsequente. As reivindicações de tal pedido subsequente podem estar direcionadas a qualquer característica ou combinação de características aqui descritas. Elas podem tomar a forma de reivindicações de produto, composição, processo ou de uso e podem incluir, por via de exemplo e sem limitação, as seguintes reivindicações:

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ser:

4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobenzil)óxi]etóxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil) fenol;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser sal de α-fenilcinamato 4-((*R*)-2-{6-[2-[(2,6-diclorobenzilóxi)etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil- fenol.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser sal de 1-naftoato 4-((*R*)-2-{6-[2-[(2,6-diclorobenzilóxi)etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil- fenol.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser sal de (R)-mandelato 4-((*R*)-2-{6-[2-[(2,6-diclorobenzilóxi)etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil- fenol.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser sal de trifenil acetato 4-((*R*)-2-{6-[2-[(2,6-diclorobenzilóxi)etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil- fenol.

6. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável e o ingrediente terapêutico éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico.

7. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de ser adaptada para liberação por inalação.

8. Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 ou 7, caracterizada pelo fato de ser adaptada para liberação simultânea dos ingredientes terapêuticos.

9. Combinação, caracterizada pelo fato de compreender um

composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 e o ingrediente terapêutico éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico.

10. Combinação de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de compreender trifenil acetato 4-((*R*)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenziloxi)etóxi]-hexilamino}-1-hidroxietil)-2-hidroximetil- fenol e éster S-fluorometílico do ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)óxi]-11β-hidróxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotióico.

11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma doença respiratória.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato da doença respiratória ser selecionada dentre asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), infecção do trato respiratório ou doença do trato respiratório superior.

13. Uso de acordo com a reivindicação 11 ou reivindicação 12, caracterizado pelo fato do medicamento ser para o tratamento de asma.

14. Uso de acordo com a reivindicação 11 ou reivindicação 12, caracterizado pelo fato do medicamento ser para o tratamento de DPOC.

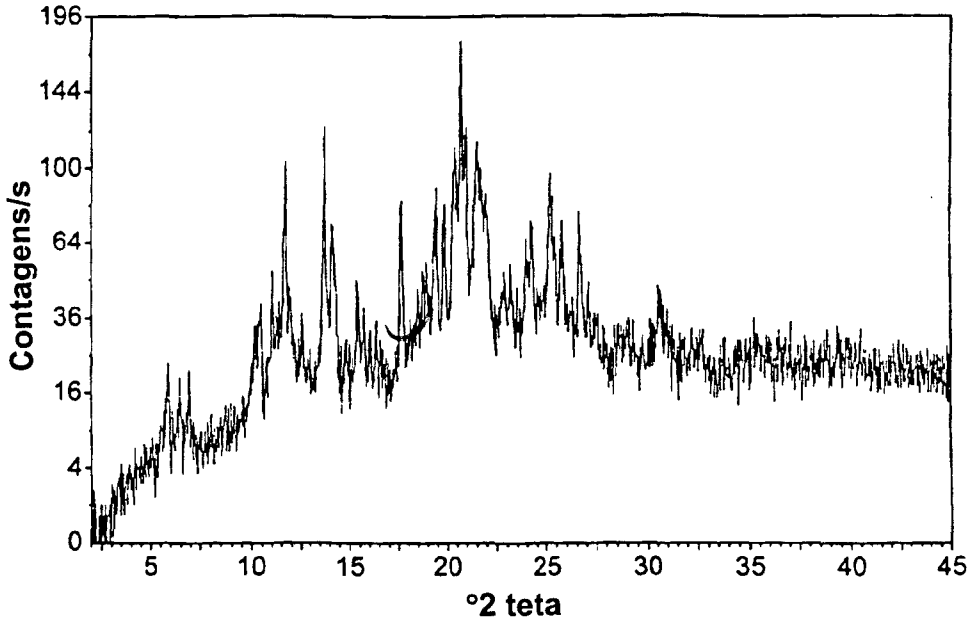

196
144
100
64
36
16
4
0
Contagens/s
5
10
15
20
25
30
35
40
45
°2 teta

FIG. 1

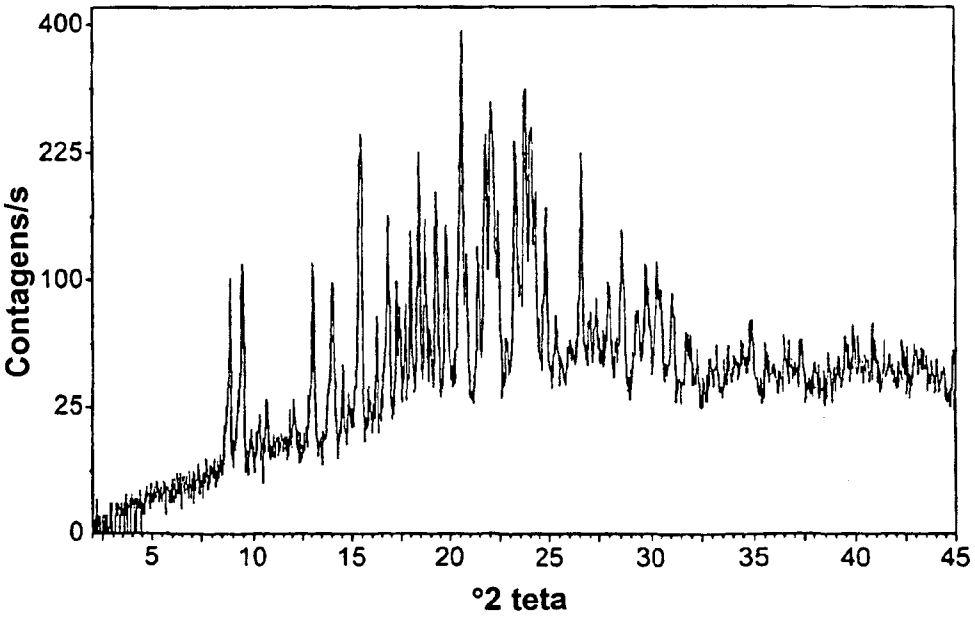

400
225
100
25
0
Contagens/s
5
10
15
20
25
30
35
40
45
°2 teta

FIG. 2

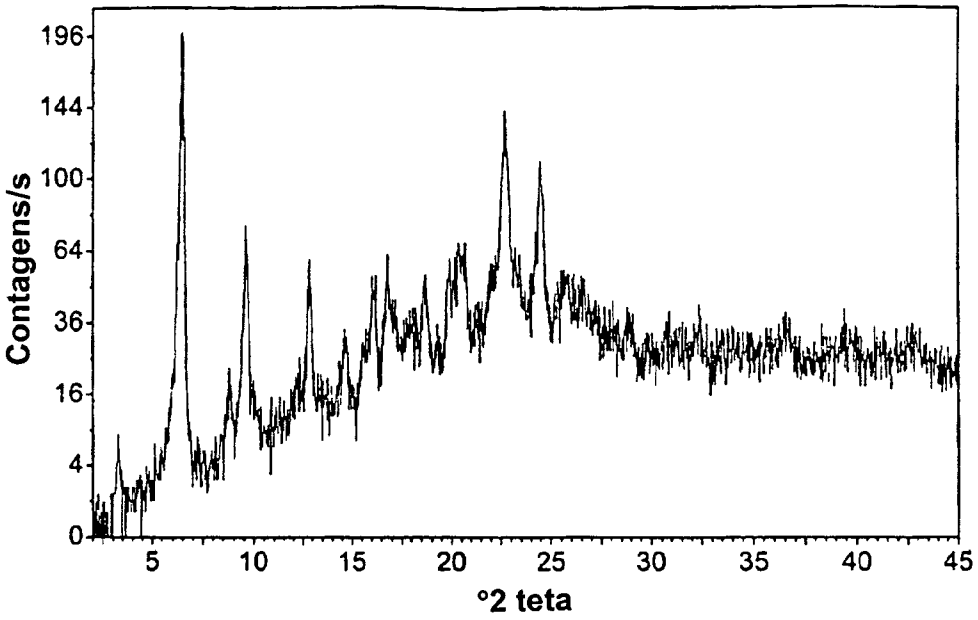

Contagens/s
196
144
100
64
36
16
4
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
°2 teta

FIG. 3

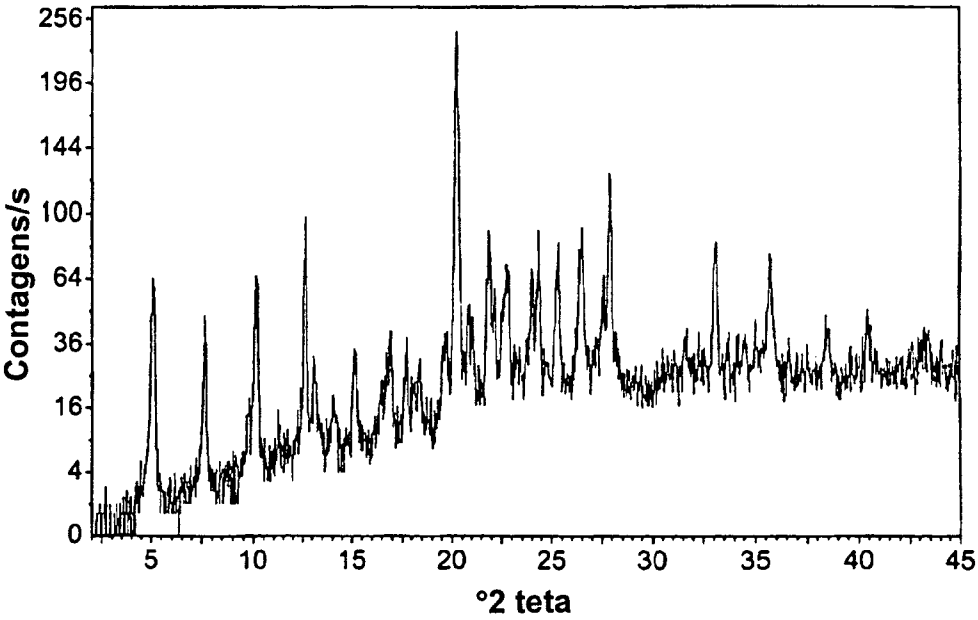
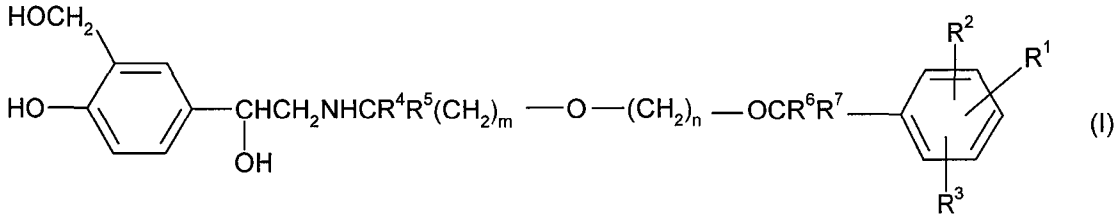

Contagens/s
256
196
144
100
64
36
16
4
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
°2 teta

FIG. 4

RESUMO

"COMPOSTO DERIVADO DE FENETANOLAMINA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, E, USO DO MESMO"

A presente invenção diz respeito a novos compostos da fórmula (I)



(I)

a um processo para a sua fabricação, às composições farmacêuticas que as contenham e ao seu uso em terapia, em particular seu uso na profilaxia e tratamento de doenças respiratórias.