



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 543**

(51) Int. Cl.:

C07D 233/74 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

C07D 233/70 (2006.01)

C07D 233/84 (2006.01)

C07D 249/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02704730 .7**

(86) Fecha de presentación : **04.03.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1366025**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2003**

(54) Título: **Agonistas de β -adrenorreceptores.**

(30) Prioridad: **08.03.2001 GB 0105740**
09.11.2001 GB 0126994

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2008

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(72) Inventor/es: **Coe, Diane, Mary;**
Monteith, Michael, John y
Procopiou, Panayiotis, Alexandrou

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

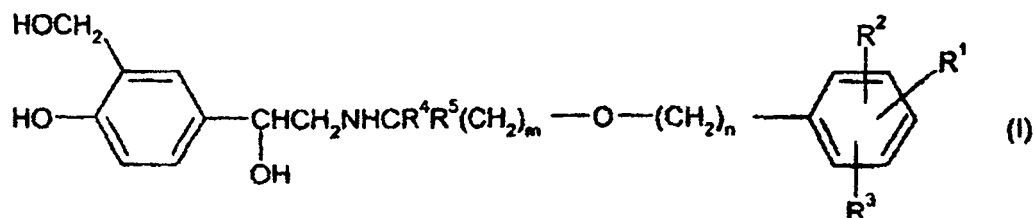
Agonistas de β -adrenorreceptores.

La presente invención se refiere a derivados de fenetanolamina, procedimientos para su preparación, composiciones que los contienen y su uso en medicina, particularmente en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Se conocen ciertos compuestos de fenetanolamina en la técnica ya que tienen acción estimulante selectiva en β_2 -adrenorreceptores y por tanto tienen utilidad en el tratamiento de asma bronquial y trastornos relacionados. Por tanto, el documento GB2140800 describe compuestos de fenetanolamina que incluyen 1-hidroxi-2-naftalenocarboxilato de 4-hidroxi- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencenodimetanol (salmeterol xinafoato) que ahora se usa clínicamente en el tratamiento de tales estados médicos.

Aunque el salmeterol y los otros agonistas de β_2 -adrenorreceptores comercialmente disponibles son broncodiladores eficaces, la duración máxima de la acción es de 12 horas, de ahí que frecuentemente se requiera la dosificación de dos veces al día. Por tanto, existe la necesidad clínica de compuestos que tengan acción estimulante potente y selectiva en β_2 -adrenorreceptores y que tengan un perfil de acción ventajoso.

Según la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal o solvato del mismo, en la que:

m es un número entero de 2 a 8;

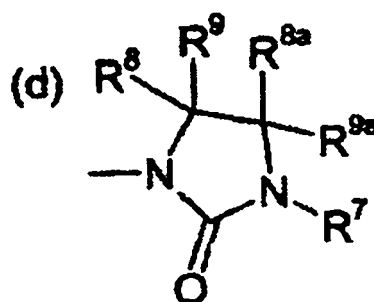
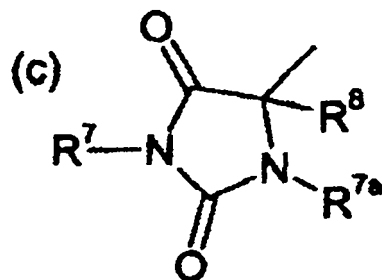
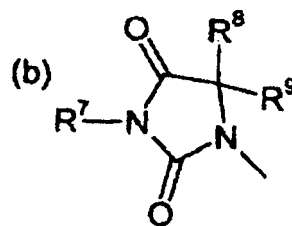
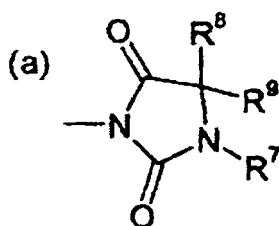
n es un número entero de 3 a 11, preferentemente de 3 a 7;

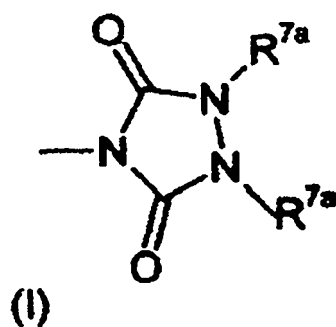
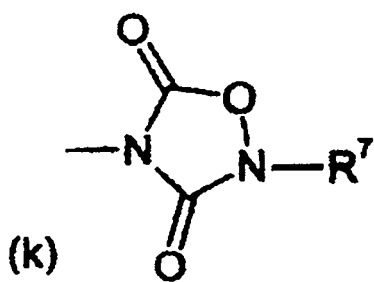
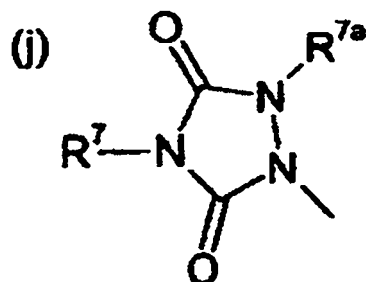
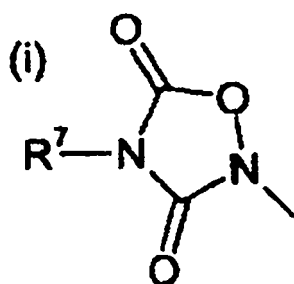
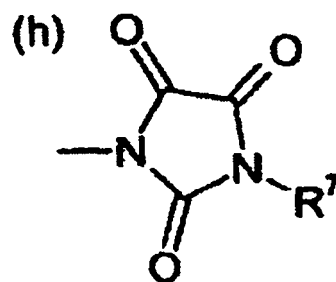
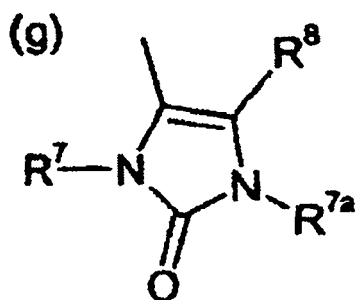
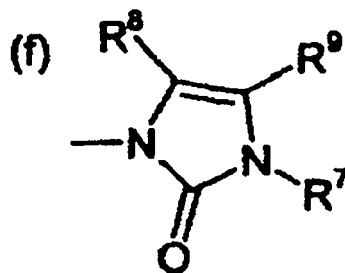
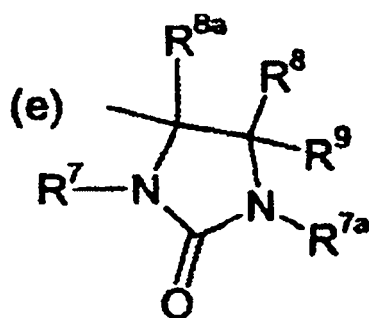
con la condición de que m + n es de 5 a 19, preferentemente de 5 a 12;

R¹ es -X-R⁶; en el que

X se selecciona de -(CH₂)_p- y alquenileno C₂₋₆;

R⁶ se selecciona de





y

R^7 y R^{7a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)R^{7b}$, $C(O)NHR^{7b}$, fenilo, naftilo, hetarilo y fenil(alquilo C_{1-4})-, y R^7 y R^{7a} están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(fenilo)$, $-CO_2H$ y $-CO_2(alquilo\ C_{1-4})$;

R^{7b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, hetarilo y fenil(alquilo C_{1-4}), y R^{7b} está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(fenilo)$, $-CO_2H$ y $-CO_2(alquilo\ C_{1-4})$;

R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, hetarilo, fenil(alquilo C_{1-4})-, $-NR^{10a}SO_2R^{10}$, $-NR^{10a}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$ y alquilo C_{1-6} sustituido por $-CO_2R^{10}$ o $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^{10} , R^{10a} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y fenil (alquilo C_{1-4});

p es un número entero de 0 a 6, preferentemente de 0 a 4:

R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, halógeno y haloalquilo C_{1-6} ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, halógeno, haloalquilo C_{1-6} , $-NR^7CONR^7R^{7a}$ y $-SO_2NR^aR^b$;

en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y fenil (alquilo C_{1-4}), o R^a y R^b , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno;

y R^a y R^b están opcionalmente sustituidos cada uno por uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ; y

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} con la condición de que el número total de átomos de carbono en R^4 y R^5 no sea superior a 4.

En la definición de X, el término alquenileno incluye ambas estructuras *cis* y *trans*. Ejemplos de grupos alquenileno adecuados incluyen $-CH=CH-$.

En la definición de R^3 , en la que R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno, el término “anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno” significa un anillo saturado o insaturado de 5, 6 ó 7 miembros que incluye el átomo de nitrógeno de sulfonamida y opcionalmente 1 ó 2 otros heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos adecuados de un anillo tal incluyen piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

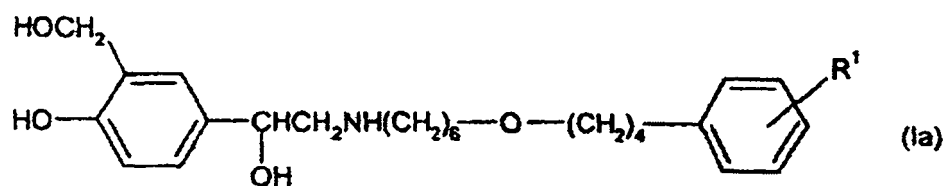
En la definición de R^7 , el término “hetarilo” significa un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros tal como tienilo, piridilo o imidazolilo.

En los compuestos de fórmula (I), R^2 y R^3 representan preferentemente cada uno hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I), R^4 y R^5 se seleccionan preferentemente de manera independiente de hidrógeno y metilo, más preferentemente R^4 y R^5 son ambos hidrógeno.

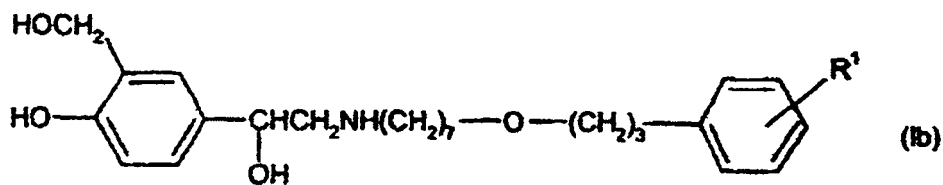
En los compuestos de fórmula (I), m es adecuadamente 3, 4, 5 ó 6 y n es adecuadamente 3, 4, 5 ó 6. Preferentemente, m es 5 y preferentemente n es 4 ó 5, de forma que m + n es 8, 9 ó 10, preferentemente 9.

Según un aspecto preferido de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia)



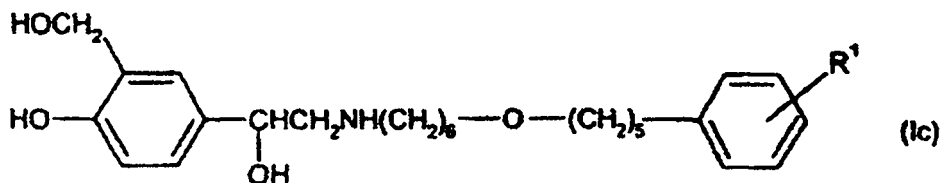
o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 es como se define anteriormente para la fórmula (I).

Según otro aspecto preferido de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib)



o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 es como se define anteriormente para la fórmula (I).

Según todavía otro aspecto preferido de la invención, se proporciona un compuesto o fórmula (Ic):



o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 es como se define anteriormente para la fórmula (I).

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ic).

En los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic), el grupo R^1 está unido preferentemente a la posición *meta* respecto al enlace $-O-(CH_2)_n$, $-O-(CH_2)_4$, $-O-(CH_2)_3$ o $-O-(CH_2)_5$, respectivamente.

En los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic), el grupo R^6 está unido preferentemente al resto X o directamente al anillo fenilo mediante uno de los átomos de nitrógeno del anillo del grupo R^6 . Ventajosamente, el grupo R^6 se selecciona de los grupos (a), (b), (d) y (f).

En los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic), R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son preferentemente todos hidrógeno.

Particularmente preferidos son los compuestos en los que R^6 se selecciona de los grupos (a), (b), (d) y (f) y R^7 , R^{7a} , R^8 y R^9 son todos hidrógeno.

Por tanto, particularmente preferidos son los compuestos en los que R^6 es un grupo (a) y R^8 representa $-NHCONH_2$ y los compuestos en los que R^6 es un grupo (b) y R^7 representa $-CH_2CONH_2$.

Debe entenderse que la presente invención engloba todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento.

Los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) incluyen un centro asimétrico, concretamente el átomo de carbono del grupo



La presente invención incluye ambos enantiómeros (S) y (R) tanto en forma sustancialmente pura como mezclada en cualquier proporción. Preferentemente, los compuestos de la invención están en forma de los enantiómeros (R).

Similarmente, cuando R^4 y R^5 son grupos diferentes, el átomo de carbono al que están unidos es un centro asimétrico y la presente invención incluye ambos enantiómeros (S) y (R) en este centro tanto en forma sustancialmente pura como mezclada en cualquier proporción.

Por tanto, los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) incluyen todos los enantiómeros y diaestereoisómeros, además de mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

3-[3-(4-{[6-([2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(3-{[7-([2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)heptil]oxi}propil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

1-[3-(4-{[6-([2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2-ona;

1-[3-(4-{[6-([2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(4-{[6-([2(R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(4-{[6-([2(R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

ES 2 288 543 T3

- 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 3-[3-(4-{[6-((2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 3-[2-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]imidazolidin-2,4-diona;
- 3-[3-(5-{[5-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]oxi}pentil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 3-[3-(5-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}pentil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 3-[3-(6-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}hexil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- (5R)-5-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]-5-metilimidazolidin-2,4-diona;
- (5S)-5-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]-5-metilimidazolidin-2,4-diona;
- 2-{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-2,4-dioximidazolidin-1-il}acetamida;
- 5-[4-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]imidazolidin-2,4-diona;
- 1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona;
- 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona;
- 3-[3-(3-{[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)heptil]oxi}propil)fenil]-1-(metilsulfonil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-[3-(3-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}propil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- N-[1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]-2,5-dioximidazolidin-4-il]urea;
- 3-bencil-1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;
- 1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-3-metilimidazolidin-2,4-diona;
- {3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-2,5-dioximidazolidin-1-il};
- 2-{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-2,5-dioximidazolidin-1-il}acetamida;
- 1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]imidazolidin-2,4-diona;
- 1-bencil-3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-1-(metilsulfonil)imidazolidin-2,4-diona; y

4-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-1,2,4-triazolidin-3,5-diona;

y sales y solvatos del mismo.

Compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen:

3-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(4-{[6-((2*S*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(4-{[6-((2*R/S*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

acetato de 2-{3-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetamida;

acetato de *N*-{1-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il}urea;

acetato de 3-[3-(5-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}pentil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

y sales y solvatos de los mismos.

Se prefiere especialmente 3-[3-(4-{[6-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona y sales y solvatos de los mismos.

Sales y solvatos de los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) que son adecuados para uso en medicina son aquellos en los que el contraion o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Sales adecuadas según la invención incluyen aquellas formadas con ácidos o bases tanto orgánicos como inorgánicos. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico o naftalenodisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, cinámico sustituido con fenilo, metilo, metoxi o halógeno, incluyendo ácido 4-metil y 4-metoxicinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo, 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenoacrílico (por ejemplo, naftaleno-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenoacrílico (por ejemplo, 1,4-benzenodiacrílico) e isetiónico. Sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como aquellas de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como aquellas de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas tales como dicitclohexilamina y *N*-metil-D-glucamina.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) pueden tener un grupo hidroxilo convertido en un alquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆ o éster de aminoácido.

Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) son agonistas selectivos de β_2 -adrenorreceptores como se demuestra usando la lectura de genes funcionales o indicadores de líneas celulares transfectadas con beta-adrenorreceptores humanos como se describe más adelante. Los compuestos según la presente invención también tienen el potencial de combinar una larga duración del efecto con una rápida aparición de la acción. Además, ciertos compuestos han mostrado un índice terapéutico mejorado en modelos animales respecto a los broncodilatadores β_2 -agonistas de larga acción existentes. Como tales, los compuestos de la invención pueden ser adecuados para administración una vez al día.

Por tanto, los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables tienen uso en la profilaxis y el tratamiento de estados clínicos para los que se indica un agonista selectivo de β_2 -adrenorreceptores. Tales estados incluyen enfermedades asociadas con obstrucción reversible de las vías respiratorias tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) (por ejemplo, bronquitis crónica y disneizante, enfisema), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior.

Otros estados que pueden tratarse incluyen parto prematuro, depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriásicas y proliferativas de la piel), estados en los que se desea reducir la acidez péptica (por ejemplo, úlcera péptica y gástrica) y enfermedad de desgaste muscular.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en tratamiento médico, particularmente para uso en la profilaxis o el tratamiento de un estado clínico en un mamífero tal como un ser humano, para el que se indica un agonista selectivo de β_2 -adrenorreceptores. En particular, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con obstrucción reversible de las vías respiratorias tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infección del tracto respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio superior. En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la profilaxis o el tratamiento de un estado clínico seleccionado de parto prematuro, depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriásicas y proliferativas de la piel), estados en los que se desea reducir la acidez péptica (por ejemplo, úlcera péptica y gástrica) o enfermedad de desgaste muscular.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado clínico para el que se indica un agonista selectivo de β_2 -adrenorreceptores, por ejemplo, una enfermedad asociada con obstrucción reversible de las vías respiratorias tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infección del tracto respiratorio o enfermedad del tracto respiratorio superior. En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado clínico seleccionado de parto prematuro, depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades inflamatorias, alérgicas, psoriásicas y proliferativas de la piel), estados en los que se desea reducir la acidez péptica (por ejemplo, úlcera péptica y gástrica) y enfermedad de desgaste muscular.

Por supuesto, la cantidad de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará con el compuesto particular, la vía de administración, el sujeto en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que va a tratarse. Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante inhalación a una dosis de 0,0005 mg a 10 mg, preferentemente de 0,005 mg a 0,5 mg. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 0,0005 mg a 100 mg por día y preferentemente de 0,01 mg a 1 mg por día.

Aunque es posible administrar solo el compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere presentarlo como una formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más componentes terapéuticos.

En lo sucesivo, el término “principio activo” significa un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración por vía oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa e intraarticular), inhalación (que incluye polvos o nieblas de partículas finas que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis dosificada), rectal y tópica (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender de, por ejemplo, el estado y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y luego, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de circulación libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte.

Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y en este respecto pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del principio activo.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas y no acuosas para inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes para dosis única o dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes de uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de, por ejemplo, lámina de aluminio laminada para uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla de polvos para inhalación del compuesto de la invención y un base de polvos adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con otro principio terapéuticamente activo. Alternativamente, el compuesto de la invención puede presentarse sin excipientes. El envasado de la formulación puede ser adecuado para la administración en dosis únicas o dosis múltiples. En el caso de administración de dosis múltiples, la formulación puede dosificarse previamente (por ejemplo, como en Diskus, véase el documento GB2242134 o Diskhaler, véanse los documentos GB2178965, 2129691 y 2169265) o dosificarse en el uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase el documento EP69715). Un ejemplo de dispositivo para dosis única es Rotahaler (véase el documento GB2064336). El dispositivo de inhalación Diskus comprende una tira alargada formada de una lámina base que tiene una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud y una lámina de tapa sellada herméticamente a la misma, pero que puede despegarse, para definir una pluralidad de recipientes, teniendo cada recipiente en su interior una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I) preferentemente combinado con lactosa. Preferentemente, la tira es suficientemente flexible para bobinarse en un rodillo. La lámina de tapa y la lámina base tendrán preferentemente partes extremas destacadas que no están selladas entre sí y al menos una de dichas partes extremas destacadas está construida para unirse a un medio de bobinado. Por tanto, preferentemente el sellado hermético entre las láminas base y de tapa se extiende sobre todo su ancho. La lámina de tapa puede despegarse preferentemente de la lámina base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina base.

Las composiciones de pulverización para administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden formularse, por ejemplo, como disoluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados de envases presurizados tales como un inhalador de dosis dosificada, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser o una suspensión o una disolución y generalmente contienen el compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro principio terapéuticamente activo y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. Como propelente también puede usarse dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición de aerosol puede estar libre de excipiente u opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales muy conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina, y codisolventes, por ejemplo, etanol. Las formulaciones presurizadas se contendrán generalmente en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y encajada en un actuador proporcionado con una boquilla.

Los medicamentos para administración mediante inhalación tienen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación en el sistema bronquial es normalmente de 1-10 µm, preferentemente de 2-5 µm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20 µm son generalmente demasiado grandes cuando se inhalan para alcanzar las vías respiratorias pequeñas. Para lograr estos tamaños de partícula, las partículas del principio activo pueden reducirse de tamaño cuando se producen mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante micronización. La fracción deseada puede separarse mediante clasificación o tamizado con aire. Preferentemente, las partículas serán cristalinas. Si se emplea un excipiente tal como lactosa, el tamaño de partícula del excipiente será generalmente mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Si el excipiente es lactosa, normalmente estará presente como lactosa molida, en la que no más del 85% de las partículas de lactosa tendrán un DMM de 60-90 µm y no menos del 15% tendrán un DMM inferior a 15 µm.

Los pulverizadores intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes tales como espesantes, sales tampón o ácidos o álcalis para ajustar el pH, agentes de ajuste de la isotonicidad o antioxidantes.

Las disoluciones para inhalación mediante nebulización pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes tales como ácidos o álcalis, sales tampón, agentes de ajuste de la isotonicidad o antimicrobianos. Pueden esterilizarse mediante filtración o calentando en un autoclave, o presentarse como un producto no estéril.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los vehículos usuales tales como manteca de cacao o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo, bucal o sublingualmente, incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

Las formulaciones de formas farmacéuticas preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz del principio activo, como se enumera anteriormente en este documento, o una fracción apropiada del mismo.

Debe entenderse que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que consideran el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración por vía oral pueden incluir aromatizantes.

Los compuestos y las formulaciones farmacéuticas según la invención pueden usarse en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, seleccionados de agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (particularmente un antagonista de los receptores M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas de β_2 -adrenorreceptores, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivirales) o antihistaminas. Por tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más agentes terapéuticamente activos, por ejemplo, seleccionados de un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un corticosteroide o un AINE), un agente anticolinérgico, otro agonista de β_2 -adrenorreceptores, un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antiviral) o una antihistamina. Se prefieren las combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide y/o un anticolinérgico y/o un inhibidor de PDE-4. Las combinaciones preferidas son aquellas que comprenden uno o dos agentes terapéuticos más.

Para un experto en la materia será evidente que, cuando corresponda, el(los) otro(s) componente(s) terapéutico(s) puede(n) usarse en forma de sales (por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácido) o profármacos o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas (por ejemplo, la solubilidad) del componente terapéutico. También será evidente que, cuando corresponda, los componentes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

Agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y AINE. Los corticosteroides adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención son aquellos corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona; propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo- 17α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), ésteres de budesonida, flunisolida, mometasona (por ejemplo, el éster de furoato), acetonida de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 11β -hidroxi- 16α -metil- 17α -(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico y éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico, más preferentemente éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno- 17β -carbotioico.

AINE adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) (por ejemplo, teofilina, inhibidores de la PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrieno, inhibidores de la síntesis de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de la triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas o antagonistas de los receptores de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimiocinas) o inhibidores de la síntesis de citocinas. Otros agonistas de β_2 -adrenorreceptores adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, como el xinafoato), salbutamol (por ejemplo, como el sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, como el fumarato), fenoterol o terbutalina y sales de los mismos.

De particular interés es el uso del compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) o un inhibidor mixto de PDE3/PDE4. El inhibidor específico para PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que sea conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se descubre que actúa como un inhibidor de la PDE4, y que son sólo inhibidores de la PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de las PDE, además de PDE4. Generalmente se prefiere usar un inhibidor de la PDE4 que tenga una relación de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor en lo que se refiere a la CI_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una alta afinidad dividida por la CI_{50} para la forma que se une a rolipram con una baja afinidad. Para los fines de esta descripción, el sitio catalítico de cAMP que se une a R y S rolipram con una baja afinidad se denomina el sitio de unión de "baja afinidad" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une a rolipram con una alta afinidad se denomina el sitio de unión de "alta afinidad" (HPDE 4). Este término "HPDE4" no debe confundirse con el término "hPDE4" que se usa para denotar PDE4 humana.

Los experimentos iniciales pueden realizarse para establecer y validar un ensayo de unión de [3H]-rolipram. Los detalles de este trabajo se facilitan en los ensayos de unión descritos a continuación en detalle.

Ensayos de unión de fosfodiesterasa y rolipram

Procedimiento de ensayo 1 A

- 5 Se determinó principalmente la existencia de PDE4 de monocito humano aislado y hrPDE (PDE4 recombinante humana) en la forma de baja afinidad. Por tanto, la actividad de los compuestos de prueba frente a la forma de baja afinidad de PDE4 puede evaluarse usando ensayos estándar para la actividad catalítica de PDE4 que emplean [³H] cAMP 1 mM como sustrato (Torphy y col., J. of Biol. Chem., volumen 267, número 3, páginas 1798-1804, 1992). Como fuente de proteína se usaron sobrenadantes de alta velocidad de cerebro de rata y los dos enantiómeros de [³H]-rolipram se prepararon a una actividad específica de 25,6 Ci/mmol. Se modificaron las condiciones de ensayo estándar del procedimiento publicado para ser idénticas a las condiciones de ensayo de PDE, excepto las últimas de cAMP: Tris HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 5 mM, 5'-AMP 50 μM y 1 nM de [³H]-rolipram (Torphy y col., J. of Biol. Chem., volumen 267, número 3, páginas 1798-1804, 1992). El ensayo se realizó durante 1 hora a 30°C. La reacción se terminó y el ligando unido se separó del ligando libre usando un colector de células Brandel. Las competición por el sitio de unión de alta afinidad se evaluó en condiciones que eran idénticas a las usadas para medir la actividad de PDE de baja afinidad, excepto que no estaba presente [³H]-cAMP.

Procedimiento de ensayo 1B

- 20 *Medición de la actividad de fosfodiesterasa*

- Se ensayó la actividad de PDE usando un ensayo enzimático SPA de [³H]cAMP o SPA de [³H]cGMP como se describe por el proveedor (Amersham Life Sciences). Las reacciones se realizaron en placas de 96 pocillos a temperatura ambiente, en 0,1 ml de tampón de reacción que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, [³H]cAMP o [³H] cGMP (aproximadamente 2000 dpm/pmol), enzima y diversas concentraciones de los inhibidores. El ensayo se dejó continuar durante 1 h y se terminó mediante la adición de 50 μl de perlas de silicato de itrio de SPA en presencia de sulfato de cinc. Las placas se sacudieron y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 20 min. La formación del producto radiomarcado se evaluó mediante espectrometría de centelleo.

Ensayo de unión de [³H]R-rolipram

- 35 El ensayo de unión de [³H]R-rolipram se realizó modificando el procedimiento de Schneider y colaboradores, véase Nicholson y col., Trends Pharmacol. Sci., volumen 12, páginas 19-27 (1991) y McHale y col., Mol. Pharmacol., volumen 39, 109-113 (1991). R-rolipram se une al sitio catalítico de PDE4, véase Torphy y col., Mol. Pharmacol., volumen 39, páginas 376-384 (1991). Por consiguiente, la competición por la unión de [³H]R-rolipram proporciona una confirmación independiente de las potencias del inhibidor de PDE4 de competidores no marcados. El ensayo se realizó a 30°C durante 1 h en 0,5 μl de tampón que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, 0,05% de albúmina de suero bovino, [³H]R-rolipram 2 nM (5,7 x 10⁴ dpm/pmol) y diversas concentraciones de inhibidores no radiomarcados. La reacción se detuvo mediante la adición de 2,5 ml de tampón de reacción frío en hielo (sin [³H]-R-rolipram) y la rápida filtración a vacío (colector de células Brandel) a través de filtros Whatman GF/B que se habían empapado en 0,3% de polietilénimina. Los filtros se lavaron con 7,5 ml adicionales de tampón frío, se secaron y se contaron mediante espectrometría de centelleo líquido.

- Los inhibidores de PDE4 preferidos de uso en esta invención serán aquellos compuestos que tengan una relación terapéutica beneficiosa, es decir, compuestos que inhiben preferencialmente la actividad catalítica de cAMP en la que la enzima está en la forma que se une a rolipram con una baja afinidad, reduciéndose así los efectos secundarios que aparentemente están ligados a la inhibición de la forma que se une a rolipram con una alta afinidad. Otro camino para exponer esto es que los compuestos preferidos tendrán una relación de CI₅₀ de aproximadamente 0,1 o mayor en lo que se refiere a la CI₅₀ para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con una alta afinidad dividida por la CI₅₀ para la forma que se use a rolipram con una baja afinidad.

- 55 Otra mejora de este patrón es aquella en la que el inhibidor de PDE4 tiene una relación de CI₅₀ de aproximadamente 0,1 o mayor; dicha relación es la relación del valor de CI₅₀ para competir con la unión de 1 nM de [³H]R-rolipram a una forma de PDE4 que se une a rolipram con una alta afinidad respecto al valor de CI₅₀ para inhibir la actividad catalítica de PDE4 de una forma que se une a rolipram con una baja afinidad usando [³H]-cAMP 1 μM como sustrato.

- 60 Ejemplos de inhibidores de la PDE4 útiles son:

(R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona;

- 65 (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona;

3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona;

ES 2 288 543 T3

ácido [cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico];

cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol];

5 acetato de (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno]; y

acetato de (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ilideno].

10 Los más preferidos son aquellos inhibidores de la PDE4 que tienen una relación de CI_{50} mayor de 0,5, y particularmente aquellos compuestos que tienen una relación mayor de 1,0. Los compuestos preferidos son ácido [cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexano-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ona y cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexano-1-ol]; estos son ejemplos de compuestos que se unen preferencialmente al sitio de unión de baja afinidad y que tienen una relación de CI_{50} de 0,1 o mayor.

15 Otros compuestos de interés incluyen:

Compuestos explicados en la patente de los EE.UU. 5.552.438 concedida el 3 de septiembre de 1996. El compuesto de particular interés que se describe en la patente de los EE.UU. 5.552.438 es ácido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexano-1-carboxílico (también conocido como cilomast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas;

25 AWD-12-281 de Asta Medica (Hofgen, N. y col. 15th EFMC Int Symp Med Chem (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, Abst P.98; número de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina nombrado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience y Schering-Plough; un inhibidor de la PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer, un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y col. Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19-23 de septiembre, Ginebra) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393); roflumilast (número de referencia CAS 162401-32-3) y una ftalazinona (documento WO99/47505) de Byk-Gulden; pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vernalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y col. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162), y T2585.

35 Otros posibles inhibidores de la PDE-4 y mixtos de PDE3/PDE4 incluyen aquellos enumerados en el documento WO01/13953.

Agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M_1 y M_2 . Compuestos a modo de ejemplo incluyen los alcaloides de las plantas belladona como se ilustran por tales de atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos se administran normalmente como una sal, siendo aminas terciarias. Estos fármacos, particularmente las formas de sales, están fácilmente disponibles de varias fuentes comerciales o pueden hacerse o prepararse a partir de datos bibliográficos, por ejemplo:

45 Atropina - CAS-51-55-8 o CAS-51-48-1 (forma anhidra), sulfato de atropina - CAS-5908-99-6; óxido de atropina - CAS-4438-22-6 o su sal de HCl - CAS-4574-60-1 y

nitrato de metilatropina - CAS-52-88-0.

50 Homatropina - CAS-87-00-3, sal de bromhidrato - CAS-51-56-9, sal de metilbromuro - CAS-80-49-9.

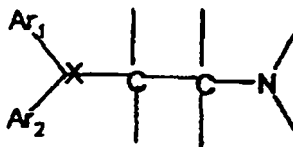
Hiosciamina (*d,l*)-CAS-101-31-5, sal de bromhidrato - CAS-306-03-6 y sal de sulfato - CAS-6835-16-1.

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

55 Anticolinérgicos preferidos incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro), comercializado por el nombre Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), metilbromuro de anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (patente de los EE.UU. 2.918.408), cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4) y metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9). Véase también clorhidrato de ciclo-pentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AF-DX 116 o metoctramina, y los compuestos descritos en el documento WO01/04118.

65 Antihistaminas adecuadas (también denominadas en lo sucesivo antagonistas del receptor H_1) incluyen uno cualquiera o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben receptores H_1 y son seguros para uso humano. Todos son inhibidores reversibles competitivos de la interacción de histamina con receptores H_1 . La mayoría de estos

inhibidores, casi todos antagonistas de primera generación, tienen una estructura central que puede representarse por la siguiente fórmula:



Esta estructura generalizada representa tres tipos de antihistaminas generalmente disponibles: etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otras antihistaminas de primera generación incluyen aquellas que pueden caracterizarse basadas en piperizina y fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, tienen una relación estructura-actividad similar en la que conservan el grupo etileno central (las alquilaminas) o imitan el grupo amina terciaria con piperizina o piperidina. Antagonistas a modo de ejemplo son del siguiente modo:

Etanolaminas: maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato.

Etilendiaminas: maleato de pirilamina, HCl de tripelenamina y citrato de tripelenamina. Alquilaminas: clorfeniramina y sus sales tales como la sal de maleato, y acrivastina. Piperazinas: HCl de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, HCl de ciclizina, lactato de ciclizina, HCl de meclizina y HCl de cetirizina.

Piperidinas: astemizol, HCl de levocabastina, loratadina o su análogo de descarboetoxi, y clorhidrato de terfenadina y fexofenadina u otra sal farmacéuticamente aceptable.

El clorhidrato de azelastina también es otro antagonista del receptor H_1 que pueden usarse en combinación con un inhibidor de la PDE4.

Ejemplos de antihistaminas preferidas incluyen metapirileno y loratadina.

Por tanto, en otro aspecto la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de la PDE4.

Por tanto, en otro aspecto la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un corticosteroide.

Por tanto, en otro aspecto la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico.

Por tanto, en otro aspecto la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con una antihistamina.

Por tanto, en otro aspecto la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un inhibidor de la PDE4 y un corticosteroide.

Por tanto, en otro aspecto la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de la PDE-4.

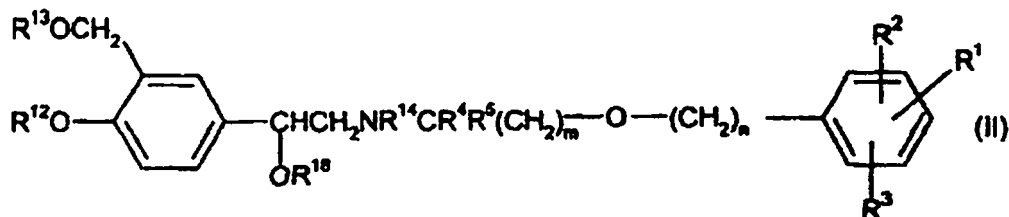
Las combinaciones referidas anteriormente pueden presentarse convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica y, por tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente junto con un diluyente o vehículo fisiológicamente aceptable representan otro aspecto de la invención.

Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse o secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por los expertos en la materia.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) o una sal o solvato del mismo que comprende un procedimiento (a), (b), (c), (d) o (e) como se define más adelante seguido por las siguientes etapas en cualquier orden:

- (i) eliminación opcional de cualquier grupo protector;
- (ii) separación opcional de un enantiómero de una mezcla de enantiómeros;
- (iii) conversión opcional del producto en una sal, solvato correspondiente.

En un procedimiento general (a), un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) puede obtenerse mediante desprotección de un producto intermedio protegido, por ejemplo, de fórmula (II):



o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), y R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente o hidrógeno o un grupo protector siempre que al menos uno de R^{12} , R^{13} y R^{14} sea un grupo protector, y R^{18} es o hidrógeno o un grupo protector.

Grupos protectores adecuados pueden ser cualquier grupo protector convencional tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W Greene y Peter G M Wuts, 3ª edición (John Wiley & Sons, 1999). Ejemplos de grupos protectores hidroxilo adecuados representados por R^{12} y R^{13} son ésteres tales como éster de acetato, grupos aralquilo tales como bencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo, y tetrahidropiraniolo. Ejemplos de grupos protectores amino adecuados representados por R^{14} incluyen bencilo, α -metilbencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y grupos acilo tales como tricloroacetilo o trifluoroacetilo.

Como será apreciado por el experto en la materia, el uso de tales grupos protectores puede incluir la protección ortogonal de grupos en los compuestos de fórmula (II) para facilitar la eliminación selectiva de un grupo en presencia de otro, permitiéndose así la funcionalización selectiva de una función amino o hidroxilo sencilla. Por ejemplo, el grupo $-\text{CH}(\text{OH})$ puede protegerse ortogonalmente como $-\text{CH}(\text{OR}^{18})$ usando, por ejemplo, un grupo trialquilsililo tal como trietilsililo. Un experto en la materia también apreciará otras estrategias de protección ortogonal disponibles por medios convencionales como se describe en Theodora W Greene y Peter G M Wuts (véase anteriormente).

La desprotección para dar un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) puede efectuarse usando técnicas convencionales. Por tanto, por ejemplo, cuando R^{12} , R^{13} y/o R^{14} es un grupo aralquilo, éste puede escindirse mediante hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico (por ejemplo, paladio sobre carbón).

Cuando R^{12} y/o R^{13} es tetrahidropiraniolo, éste puede escindirse mediante hidrólisis en condiciones ácidas. Los grupos acilo representados por R^{14} pueden eliminarse mediante hidrólisis, por ejemplo, con una base tal como hidróxido sódico, o un grupo tal como tricloroetoxicarbonilo puede eliminarse mediante reducción con, por ejemplo, cinc y ácido acético. Otros procedimientos de desprotección pueden encontrarse en Theodora W Greene y Peter G M Wuts (véase anteriormente). En una realización particular del procedimiento (a), R^{12} y R^{13} pueden representar juntos un grupo protector como en el compuesto de fórmula (III):

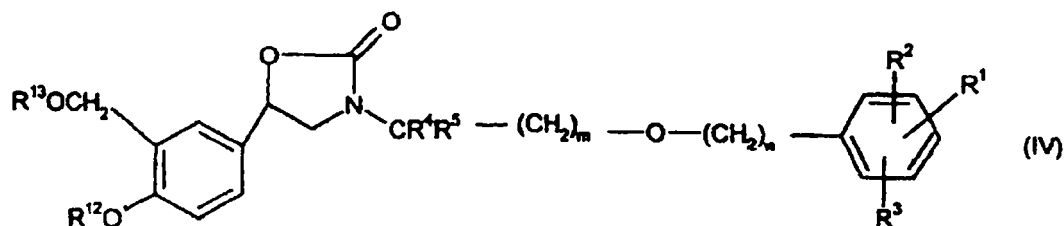


o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{14} , R^{18} , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic), R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o arilo. En un aspecto preferido, tanto R^{15} como R^{16} son metilo.

El compuesto de fórmula (III) puede convertirse en un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) mediante hidrólisis con ácido acuoso diluido, por ejemplo, ácido acético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado o mediante transacetalización en un alcohol, por ejemplo, etanol, en presencia de un catalizador tal como un ácido (por ejemplo, ácido toluenosulfónico) o una sal (tal como tosilato de piridinio) a temperatura normal o elevada.

Se apreciará que los grupos protectores R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} , incluyendo el grupo protector ciclado formado por R^{15} y R^{16} como se representa en la fórmula (III), puedan eliminarse en una única etapa o secuencialmente. El orden preciso en el que se eliminan los grupos protectores dependerá en parte de la naturaleza de dichos grupos y será fácilmente aparente para el trabajador experto. Preferentemente, cuando R^{15} y R^{16} forman juntos un grupo protector como en la fórmula (III), este grupo protector se elimina junto con cualquier grupo protector en el resto $\text{CH}(\text{OH})$, seguido por la eliminación de R^{14} .

Dependiendo de la naturaleza del grupo R^6 , algunos compuestos de fórmulas (II) y (III) en los que R^{14} es hidrógeno pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente de fórmula (IV):

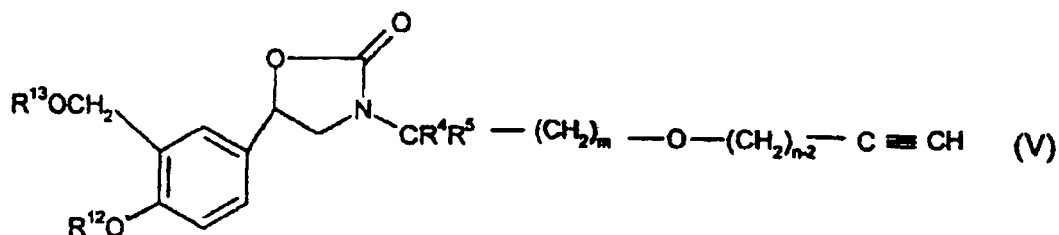


o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (II) o (III).

En este procedimiento, el grupo R^6 debería elegirse de forma que sea suficientemente estable para resistir la hidrólisis en las condiciones requeridas para abrir el anillo de oxazolidina en el compuesto de fórmula (IV) para dar un compuesto de fórmula (II) o (III).

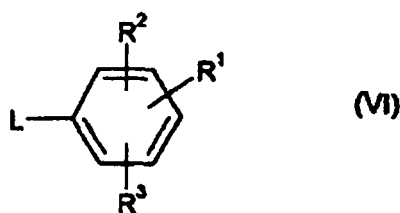
La conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (II) o (III) puede efectuarse mediante tratamiento con una base, por ejemplo, una base no acuosa, tal como trimetilsilanolato de potasio, o una base acuosa tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente de fórmula (V):



o una sal o solvato del mismo, en la que R^4 , R^5 , R^{12} , R^{13} , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (II);

mediante acoplamiento con un compuesto de fórmula (VI) o un precursor del mismo:



en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen para el compuesto de fórmula (I) o cada uno puede representar independientemente un precursor para dichos grupos, y L es un grupo saliente, tal como un grupo halo (normalmente bromo o yodo) o un sulfonato de haloalquilo (normalmente trifluorometanosulfonato), seguido por reducción.

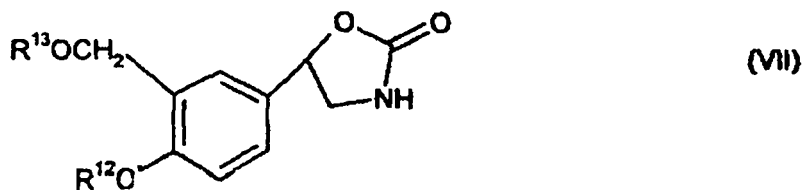
El acoplamiento de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) o un precursor del mismo se efectúa convenientemente en presencia de un sistema de catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio con una base orgánica tal como una trialkilamina, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo o dimetilformamida. Entonces, el alquino resultante puede reducirse, con o sin aislamiento, para formar el compuesto de fórmula (IV). La reducción puede efectuarse mediante cualquier procedimiento adecuado tal como hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio/carbón u óxido de platino.

Los compuestos de fórmula (VI) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos muy conocidos para el experto en la materia.

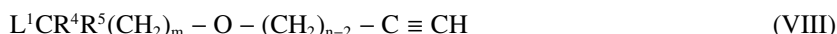
Un precursor adecuado del compuesto de fórmula (VI) sería un compuesto de fórmula (VI) en que uno o más de los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 es un grupo que puede convertirse en el grupo R^1 , R^2 y/o R^3 deseado. Por ejemplo, si R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (a), un precursor adecuado del compuesto de fórmula (VI) puede tener la amina primaria en lugar del sustituyente R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con

- un isocianato apropiado para dar un grupo urea $-XNHC(O)NHCH_2C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$. Entonces, la conversión al grupo R^1 deseado puede efectuarse dejando reposar la urea en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base tal como una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de potasio o hidruro de sodio, o una base orgánica, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, bien antes o después del acoplamiento con el compuesto de fórmula (V).
- 5 Alternativamente, el grupo éster de urea representado anteriormente puede hidrolizarse al ácido carboxílico de urea correspondiente, seguido por tratamiento con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico fuerte tal como ácido p-toluenosulfónico, para dar el grupo hidantoína deseado. La amina primaria puede formarse mediante reducción de un grupo nitro correspondiente.
- 10 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (b), un precursor adecuado puede tener una urea primaria en lugar del grupo R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con un compuesto apropiado de fórmula $(\text{alquil } C_{1-6})O_2CCR^8R^9L$, en el que L es un grupo saliente como en el compuesto de fórmula (VI), normalmente cloro.
- 15 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (c), un precursor adecuado puede tener un grupo formilo o un grupo $-C(O)R^8$ en lugar del grupo R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con NaCN y $(NH_4)_2CO_3$ como en G. Wagner, B. Voigt e I. Lischke, *Pharmazie*, 1981, 36, 467.
- 20 Todavía otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (d), un precursor adecuado puede tener una amina primaria en lugar del grupo R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante reacción con un isocianato apropiado para dar un grupo urea $-NHC(O)NHCH_2CH_2L$, en el que L es un grupo saliente como en el compuesto de fórmula (VI), normalmente cloro. Entonces, la conversión al grupo R^1 deseado puede efectuarse dejando reposar la urea en un disolvente inerte, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como una base inorgánica, por ejemplo, carbonato de potasio o hidruro de sodio, o una base orgánica, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, bien antes o después del acoplamiento con el compuesto de fórmula (V).
- 25 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (f), un precursor adecuado puede tener un isocianato en lugar del grupo R^6 . Entonces, la conversión al grupo R^6 deseado podría efectuarse mediante la reacción con un aminoaldehído enmascarado de fórmula $H_2NCH_2CH(O-\text{alquilo } C_{1-6})_2$ en un disolvente inerte tal como diclorometano. Entonces, la ciclación al grupo R^6 deseado podría efectuarse mediante desenmascaramiento del aldehído, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético acuoso, como en E.R. Parmee y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 749-754.
- 30 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (g), un precursor adecuado puede tener un grupo $-COCH_2NH_2$ en lugar de R^6 . La conversión al grupo R^6 deseado puede efectuarse mediante tratamiento con ácido ciánico según el procedimiento descrito por Rupe, *Chem. Ber* 1894, 27, 582.
- 35 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-CH_2R^6$ y R^6 va a ser el grupo (h), un precursor adecuado puede tener un grupo Br en lugar del grupo R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante acoplamiento con el anión derivado mediante la desprotonación de ácido parabánico o un derivado adecuado del mismo, por ejemplo, mediante tratamiento con hidruro de sodio. Alternativamente, si el grupo R^1 va a ser $-R^6$ y R^6 va a ser el grupo (h), un precursor adecuado puede tener un grupo yodo en lugar del grupo R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante una condensación catalizada por paladio con ácido parabánico o un derivado adecuado del mismo.
- 40 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (h), un precursor adecuado puede tener un grupo Br en lugar del grupo R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante acoplamiento con el anión derivado mediante la desprotonación de ácido parabánico o un derivado adecuado del mismo, por ejemplo, mediante tratamiento con hidruro de sodio. Alternativamente, si el grupo R^1 va a ser $-R^6$ y R^6 va a ser el grupo (h), un precursor adecuado puede tener un grupo yodo en lugar del grupo R^6 , de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante una condensación catalizada por paladio con ácido parabánico o un derivado adecuado del mismo.
- 45 Un precursor alternativo si R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (h) tendría una urea primaria en lugar del grupo R^6 . Entonces, la conversión al grupo R^6 deseado podría efectuarse mediante reacción con $(\text{alquil } C_{1-6})O_2CCOCl$.
- Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (i), un precursor adecuado puede tener un grupo $-NHOH$ en lugar del grupo R^6 . Entonces, la conversión al grupo R^6 deseado podría efectuarse mediante reacción con clorocarbonilisocianato como en M.S. Malamas y col., *Eur. J. Med. Chem.* 2001, 36, 31-42.
- 50 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (j), un precursor adecuado puede tener un grupo $-NHNH_2$ en lugar del grupo R^6 . Entonces, la conversión al grupo R^6 deseado podría efectuarse mediante reacción con urea en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, como en J.A. Lenoir y B.L. Johnson, *Tetrahedron Letters*, 1973, 5123-5126.
- 55 Como todavía otro ejemplo, si R^1 va a ser el grupo $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (k), un precursor adecuado puede tener un isocianato en lugar del grupo R^6 de forma que el sustituyente R^1 deseado puede formarse mediante tratamiento del isocianato con hidroxilamina y un cloroformiato, por ejemplo, un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, y tratamiento del compuesto resultante con base, por ejemplo, NaOH, para formar el anillo heterocíclico deseado. (G. Zinner y R. Weber, *Arch. Pharm. Ber.* 1965, 298, 580 - 587).
- 60 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (l), un precursor adecuado puede tener un isocianato en lugar del grupo R^6 . Éste puede tratarse con un carbazato de alquilo, por ejemplo, carbazato de etilo, y el producto resultante se trata con una base, por ejemplo, hidróxido potásico, para formar el heterociclo deseado (W Adam y N Carballeira *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 2874).
- 65 Como otro ejemplo, si el grupo R^1 va a ser $-XR^6$ y R^6 va a ser el grupo (l), un precursor adecuado puede tener un isocianato en lugar del grupo R^6 . Éste puede tratarse con un carbazato de alquilo, por ejemplo, carbazato de etilo, y el producto resultante se trata con una base, por ejemplo, hidróxido potásico, para formar el heterociclo deseado (W Adam y N Carballeira *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 2874).

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (VII):



o una sal o solvato del mismo, en la que R^{12} y R^{13} son como se definen para el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VIII):

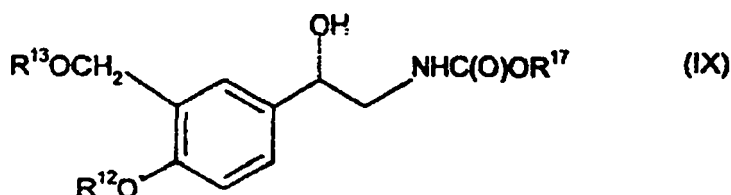


20 En la que R^4 , R^5 , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (V) y L^1 es un grupo saliente, por ejemplo, un grupo halo, (normalmente bromo o yodo) o un sulfonato tal como un alquilsulfonato (normalmente metanosulfonato), un arilsulfonato (normalmente toluenosulfonato) o un haloalquilsulfonato (normalmente trifluorometanosulfonato).

25 El acoplamiento de un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) puede efectuarse en presencia de una base tal como un hidruro metálico, por ejemplo, hidruro de sodio, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio, en un disolvente aprótico, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

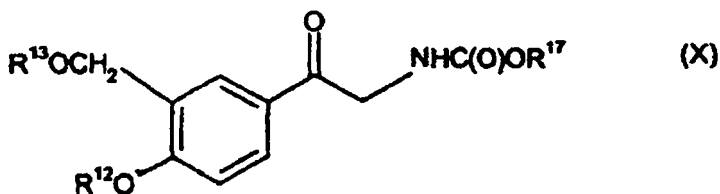
30 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse a partir del dihaloalcano e hidroxialquino correspondiente mediante química convencional, normalmente en presencia de una base inorgánica tal como hidróxido sódico acuoso, en condiciones de transferencia de fase en presencia de una sal tal como bromuro de tetraalquilamonio.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse mediante cierre de anillo de un compuesto de fórmula (IX):



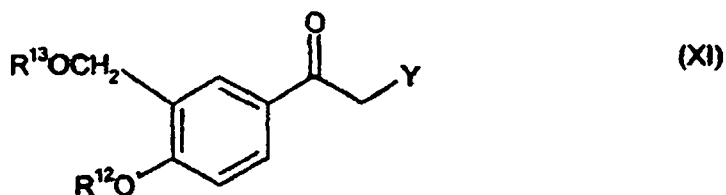
45 en la que R^{12} y R^{13} son como se definen para el compuesto de fórmula (VII) y R^{17} es alquilo C_{1-6} , por ejemplo, terc-butilo, o arilo, por ejemplo, fenilo. El cierre de anillo puede efectuarse mediante tratamiento con una base tal como un hidruro metálico, por ejemplo, hidruro de sodio, en presencia de un disolvente aprótico, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

50 Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir de la cetona correspondiente de fórmula (X):



65 en la que R^{12} y R^{13} y R^{17} son como se definen para el compuesto de fórmula (IX), mediante reducción por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento con borano, en presencia de un catalizador quirral, tal como CBS-oxazaborolidina, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

El compuesto de fórmula (X) puede prepararse a partir del haluro correspondiente de fórmula (XI):



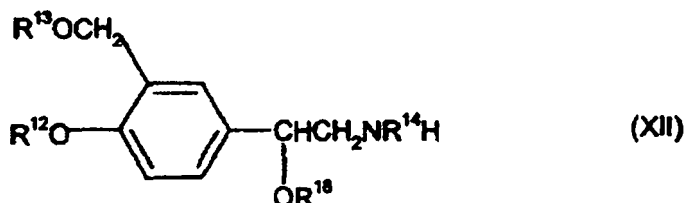
en la que R^{12} y R^{13} son como se definen para el compuesto de fórmula (IV) e Y es un halógeno, adecuadamente bromo.

La conversión de un compuesto de fórmula (XI) en un compuesto de fórmula (X) puede efectuarse mediante reacción con la amina protegida $\text{HN}(\text{COOR}^{17})_2$, en la que R^{17} es como se define para el compuesto de fórmula (X) en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio, seguido por eliminación selectiva de uno de los grupos COOR^{17} , por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético.

Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente que tiene sustituyentes hidroximetilo e hidroxil libres (que puede prepararse él mismo a partir de 2-bromo-1-(4-hidroxil)-3-hidroximetil-fenil) etanona, cuya preparación se describe en el documento GB2140800, mediante tratamiento con 2-metoxipropeno en acetona en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico en una atmósfera de nitrógeno o mediante otros procedimientos habituales) mediante la formación de los grupos R^{13} protegidos OCH_2 - y $R^{12}\text{O}$ -, en los que R^{13} y R^{12} son como se definen para el compuesto de fórmula (XI). Tales procedimientos se describen en el documento DE3513885 (Glaxo).

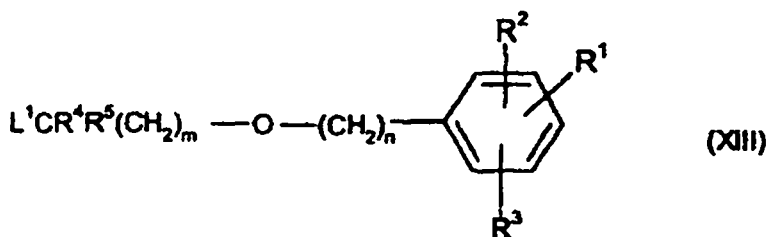
Los compuestos de fórmulas (II) o (III) en los que R^{14} es hidrógeno o un grupo protector pueden prepararse según los procedimientos generales descritos más adelante.

En otro procedimiento (b), un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) puede obtenerse mediante alquilación de una amina de fórmula (XII):



en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} son cada uno independientemente o hidrógeno o un grupo protector. En la definición de los compuestos de fórmula (II) y (III) se tratan grupos protectores adecuados;

con un compuesto de fórmula (XIII):



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y L^1 es un grupo saliente como se define anteriormente en este documento para el compuesto de fórmula (VIII); seguido por eliminación de cualquier grupo protector presente mediante procedimientos convencionales como se describen anteriormente para la desprotección de compuestos de fórmula (II) y (III). Para la velocidad de la reacción, L^1 es preferentemente bromo o se convierte en bromo *in situ* a partir del compuesto correspondiente en el que L^1 es metanosulfonato, por ejemplo, mediante la adición de bromuro de tetrabutilamonio a la mezcla de reacción.

El compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) puede formarse directamente (cuando en el compuesto de fórmula (XII) R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} son cada uno hidrógeno) o mediante un compuesto de fórmula (II) o (III) que puede o puede no estar aislado (cuando en el compuesto de fórmula (XII) al menos uno de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} es un grupo protector).

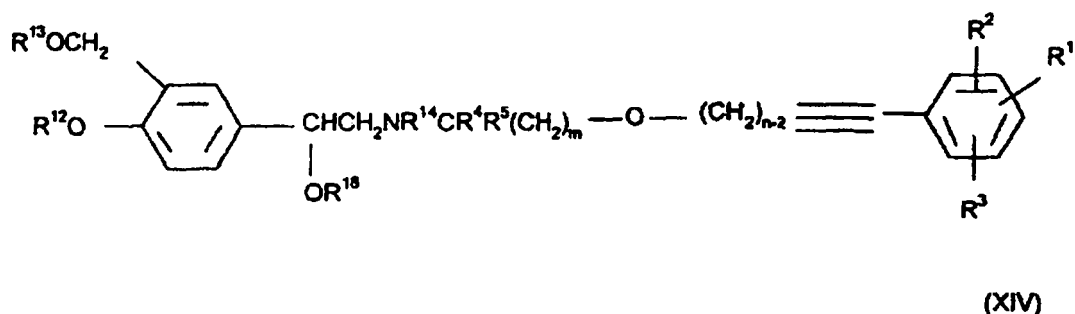
La reacción de compuestos de fórmulas (XII) y (XIII) se efectúa opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como una trialkilamina, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, o acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula (XII) son conocidos en la técnica (por ejemplo, documento EP-A 0947498) o pueden prepararse fácilmente por un experto en la materia, por ejemplo, a partir del haluro correspondiente de fórmula (XI) como se define anteriormente. La conversión de un compuesto de fórmula (XI) en un compuesto de fórmula (XII) puede efectuarse mediante reacción con azida de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, para dar el compuesto correspondiente en el que Y denota N_3 . Entonces, el grupo carbonilo puede reducirse al alcohol correspondiente mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento con borano, en presencia de un catalizador quirral tal como (R)-tetrahidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. El grupo azida puede reducirse al grupo amina correspondiente mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio/carbón u óxido de platino.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (VI) o un precursor del mismo (en el que uno o más de los sustituyentes R^1 , R^2 o R^3 es un grupo que puede convertirse en R^1 , R^2 o R^3) con un compuesto de fórmula (VIII) como se muestra anteriormente, seguido por reducción.

El acoplamiento de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto (VI) puede efectuarse en presencia de un sistema de catalizador tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio con una base orgánica tal como una trialkilamina, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida. Entonces, el alquino resultante puede reducirse, con o sin aislamiento, para formar el compuesto de fórmula (XIII). La reducción puede efectuarse mediante cualquier procedimiento adecuado tal como hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio/carbón u óxido de platino. Si es necesario, los sustituyentes R^1 , R^2 y/o R^3 pueden formarse mediante conversiones convencionales en las que está presente un precursor.

En todavía otro procedimiento (c), un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) puede obtenerse mediante reducción de un compuesto de fórmula (XIV):

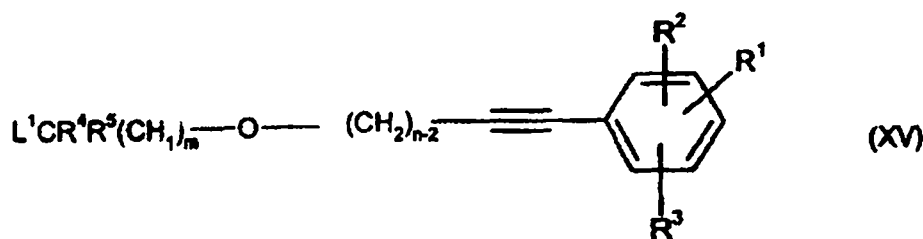


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para la fórmula (I) y R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector como se define anteriormente.

La reducción puede efectuarse mediante cualquier procedimiento adecuado tal como hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio/carbón u óxido de platino.

Se apreciará que cuando R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} represente cada uno hidrógeno, la reducción dará un compuesto de fórmula (I), pero cuando uno o más de R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} representan un grupo protector, entonces la reducción dará un compuesto de fórmula (II) o (III) que entonces puede desprotegerse para dar un compuesto de fórmula (I).

Puede prepararse un compuesto de fórmula (XIV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XII) como se define anteriormente en este documento con un compuesto de fórmula (XV):



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) y L^1 es como se define para el compuesto de fórmula (XIII).

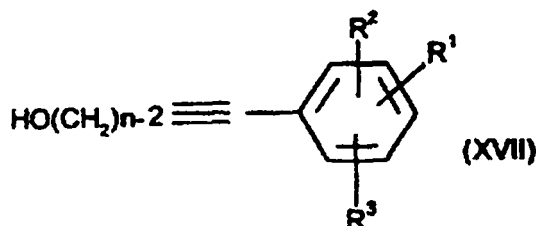
La reacción de compuestos de fórmulas (XIV) y (XV) se efectúa opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como una trialkilamina, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en un disolvente adecuado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida.

El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (VI) como se define anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII) como se define anteriormente, como se describe para la primera fase de la preparación de compuestos (XIII), sin la etapa de reducción.

También puede prepararse un alquino de fórmula (XV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI):

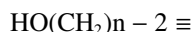


en la que R^4 , R^5 y n son como se definen anteriormente en este documento y L^2 y L^3 representan cada uno un grupo saliente, cuyos grupos pueden seleccionarse independientemente, por ejemplo, de aquellos definidos anteriormente para L y L^1 , con un compuesto de fórmula (XVII):



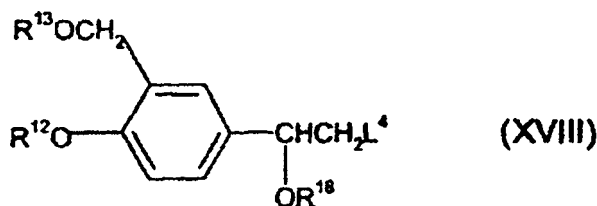
usando procedimientos convencionales, por ejemplo, como se describen para la preparación de compuestos (VIII).

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse haciendo reaccionar un hidroxialquino

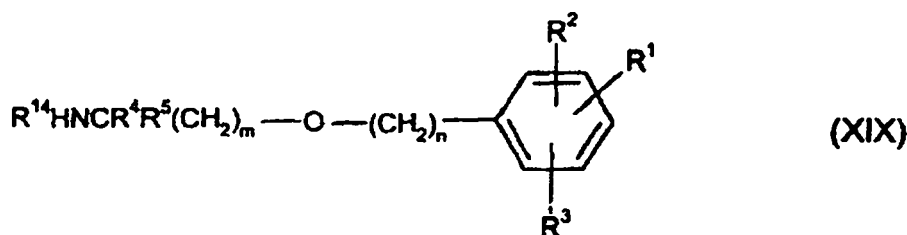


con un compuesto de fórmula (VI) usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente para el acoplamiento de un compuesto (V) con un compuesto (VI).

En otro procedimiento (d), un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII):



en la que R^{12} , R^{13} y R^{18} son como se definen anteriormente en este documento y L^4 es un grupo saliente, se hace reaccionar con una amina de fórmula (XIX):



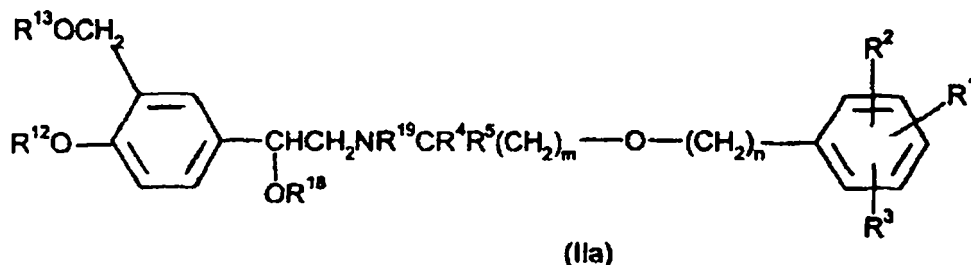
seguido por la eliminación de cualquier grupo protector presente mediante procedimientos convencionales como se describen anteriormente para la desprotección de compuestos de fórmula (II).

La reacción puede efectuarse usando condiciones convencionales para tales reacciones de desplazamiento.

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con una amina $R^{14}NH_2$.

En otro procedimiento (e), un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) puede prepararse mediante eliminación de un auxiliar quiral de un compuesto de fórmula (IIa):

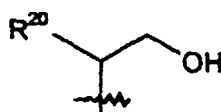


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para la fórmula (I), R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector como se define anteriormente y R^{19} representa un auxiliar quiral.

Un "auxiliar quiral" es un resto que está introducido dentro de una molécula para influir la estereoquímica del producto formado y se elimina totalmente o en parte en un momento posterior. Un auxiliar quiral puede cumplir simultáneamente la función de un grupo protector.

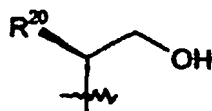
Muchos auxiliares quirales están comercialmente disponibles y los expertos en la materia elegirían uno basado en las propiedades deseadas, es decir, la estereoquímica absoluta deseada y la compatibilidad con los procedimientos que van a usarse. Auxiliares quirales adecuados para uso en este procedimiento incluyen, pero no se limitan a, el isómero S y/o el isómero R de fenilglicinol y derivados sustituidos del mismo.

El auxiliar quiral es preferentemente un resto de fórmula:



o un enantiómero sencillo del mismo, en la que R^{20} representa alquilo C_{1-6} o fenilo o bencilo opcionalmente sustituido, en el que la sustitución opcional es una o más independientemente seleccionada de alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o nitro, por ejemplo, para-hidroxifenilo.

Más preferentemente, el auxiliar quiral es un resto:



en la que R^{20} es como se define anteriormente. Alternativamente puede ser un resto de fórmula:

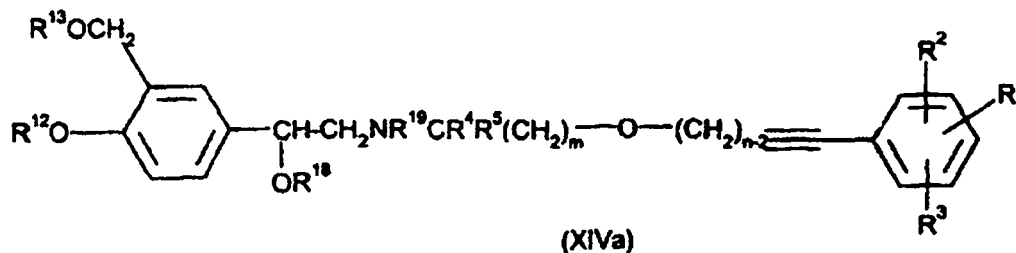


en la que R^{20} es como se define anteriormente.

Preferentemente, R^{20} representa fenilo opcionalmente sustituido como se describe anteriormente. Más preferentemente, R^{20} representa fenilo sin sustituir.

El auxiliar quiral en este procedimiento puede eliminarse normalmente mediante hidrogenolisis usando, por ejemplo, un catalizador de paladio sobre carbón o preferentemente usando hidróxido de paladio (catalizador de Pearlman). Ventajosamente, si se usa el catalizador de Pearlman, la eliminación del auxiliar quiral es más eficaz. Este procedimiento de eliminación es especialmente adecuado cuando R^{20} es fenilo o un fenilo sustituido. Alternativamente, el nitrógeno al que está unido el auxiliar puede derivatizarse en condiciones oxidantes para formar el N-óxido antes de la eliminación mediante calentamiento para dar una amina secundaria.

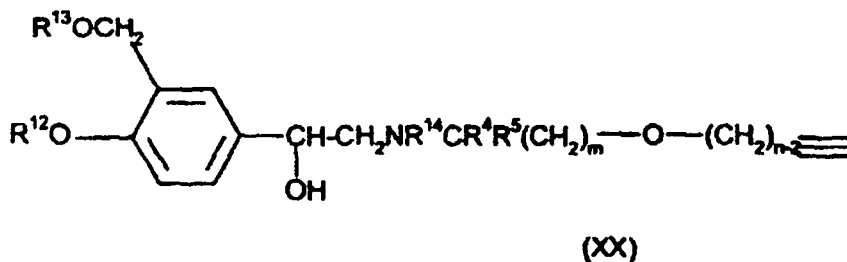
Un compuesto de fórmula (IIa) puede prepararse mediante reducción del alquino correspondiente de fórmula (XIVa):



15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para la fórmula (I) y R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector como se define anteriormente. Preferentemente, en los compuestos de fórmulas (IIa) y (XIVa) los grupos protectores R^{12} y R^{13} forman juntos un grupo $-CR^{15}R^{16}-$ como en los compuestos de fórmula (III).

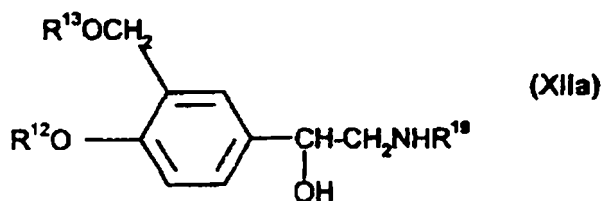
20 La reducción de un alquino de fórmula (XIVa) puede efectuarse mediante procedimientos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, usando paladio sobre carbón o más preferentemente hidróxido de paladio (catalizador de Pearlman). El auxiliar quiral también puede eliminarse en condiciones reductoras. Por tanto, la reducción del alquino y la eliminación del auxiliar quiral puede efectuarse ventajosamente de manera concomitante en una reacción de "una sola etapa".

25 Un alquino de fórmula (XIVa) puede prepararse mediante reacción de un compuesto de fórmula (XX)

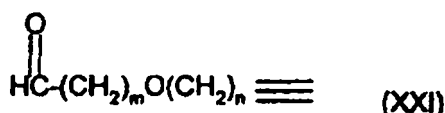


40 con un compuesto de fórmula (VI) en las condiciones descritas anteriormente para el acoplamiento de compuestos (V) y (VI).

Un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIIa):



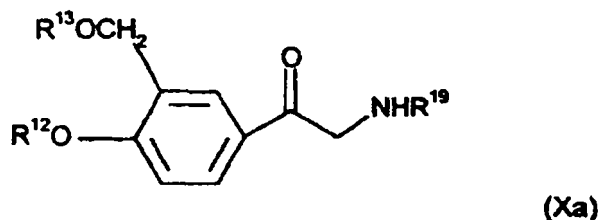
55 con un aldehído de fórmula (XXI):



usando procedimientos conocidos para efectuar la aminación reductora, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente tal como cloroformo.

65 Un aldehído de fórmula (XXI) puede prepararse a partir de un haluro correspondiente de fórmula (VIII) usando técnicas habituales tales como el tratamiento con bicarbonato sódico en un disolvente tal como DMSO a temperatura elevada, preferentemente en el intervalo 130-160°C.

Un compuesto de fórmula (XIIa) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (Xa):



En la que R^{12} , R^{13} y R^{19} son como se definen anteriormente en este documento, mediante tratamiento con un agente reductor tal como una fuente de hidruro, por ejemplo, borohidruro sódico. Preferentemente, este procedimiento tiene lugar adecuadamente en presencia de una sal de metal inerte tal como cloruro cálcico a temperaturas no extremas, por ejemplo, inferiores a la ambiente, tales como a 0°C. Esto permite que la estereoquímica deseada se introduzca eficazmente con buen exceso enantiomérico en una fase temprana en la síntesis, usando reactivos baratos y relativamente inocuos. Además, el exceso enantiomérico puede aumentarse mediante recristalización del producto de este procedimiento.

Un compuesto de fórmula (Xa) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XI) como se define anteriormente en este documento mediante reacción con una amina quiral apropiada, por ejemplo, (S)-fenilglicinol, en presencia de una base no nucleófila en un disolvente inerte a temperaturas no extremas.

Una descripción detallada de un procedimiento análogo a la ruta (e) puede encontrarse en la solicitud internacional publicada número WO/0196278.

En el procedimiento (e) anterior se prefiere que los grupos protectores R^{12} y R^{13} formen juntos un grupo protector como se representa en la fórmula (III).

Se apreciará que en cualquiera de las rutas (a) a (e) descritas anteriormente pueda variarse el orden preciso de las etapas de síntesis por las que los diversos grupos y restos se introducen en la molécula. Dentro de las habilidades del profesional en la técnica estará el garantizar que los grupos o restos introducidos en una fase del procedimiento no se verán afectados por transformaciones y reacciones posteriores, y por tanto, el seleccionar el orden de las etapas de síntesis.

Los compuestos enantioméricos de la invención pueden obtenerse (i) mediante separación de los componentes de la mezcla racémica correspondiente, por ejemplo, por medio de una columna de cromatografía quiral, procedimientos de resolución enzimática o preparando o separando los diaestereoisómeros adecuados, o (ii) mediante síntesis directa de los productos intermedios quirales apropiados mediante los procedimientos descritos anteriormente.

Las conversiones opcionales de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en una sal correspondiente pueden efectuarse convenientemente mediante reacción con el ácido o base apropiado. La conversión opcional de un compuesto de fórmula (I), (Ia) o (Ib) en un solvato correspondiente puede efectuarse mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona productos intermedios novedosos para la preparación de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib), por ejemplo:

compuestos de fórmula (II), (III) y (XIV) como se definen anteriormente, o un isómero óptico, una sal, o un derivado protegido del mismo; particularmente un compuesto seleccionado de:

3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;

3-(3-{3-[(7-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}heptil)oxi]propil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;

1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2-ona; y

1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;

3-(3-{4-[(6-{[(2S)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;

ES 2 288 543 T3

- 3-(4-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 3-(2-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}bencil)imidazolidin-2,4-diona;
- 3-(3-{5-[(5-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}pentil)oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 3-(3-{5-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 3-(3-{6-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]hexil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- (5S)-5-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}bencil}-5-metilimidazolidin-2,4-diona;
- 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida;
- 5-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil)oxi]butil}bencil}imidazolidin-2,4-diona;
- 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona;
- 3-(3-{3-[(7-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}heptil)oxi]propil}fenil)-1-(metilsulfonil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(3-{3-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]propil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- N-[1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}bencil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]urea;
- 3-bencil-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-3-metilimidazolidin-2,4-diona;
- [3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]acetato de etilo;
- 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida;
- 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}bencil)imidazolidin-2,4-diona;
- 3-bencil-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona;
- 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-1-(metilsulfonil)imidazolidin-2,4-diona; y
- 4-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona.

Para un mejor entendimiento de la invención se facilitan los siguientes ejemplos a modo de ilustración.

Ejemplos de síntesis

En todos los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

- 5 EM-CL: espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
- EM: espectro de masas
- 10 TSP+vo: espectro de masas por termospray en modo positivo
- HPLC: cromatografía líquida de alta presión
- RT: tiempo de retención
- 15 THF: tetrahidrofurano
- DMF: N,N-dimetilformamida
- EtOAc: acetato de etilo
- 20 Et₂O: éter dietílico
- EtOH: etanol
- 25 MeOH: metanol
- pe: punto de ebullición
- aprox.: aproximadamente
- 30 h: hora(s)
- min: minuto(s)
- 35 Todas las temperaturas se dan en grados centígrados.
- Gel de sílice se refiere a gel de sílice 60 de Merck, número de artículo 7734.
- Gel de sílice ultrarrápido se refiere a gel de sílice 60 de Merck, número de artículo 9385.
- 40 Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice previamente envasados que contienen KP-Sil que se hace pasar sobre un módulo de cromatografía ultrarrápida 12i.
- Bond Elut son cartuchos previamente envasados usados en purificaciones en paralelo, normalmente a vacío. Éstos
- 45 están comercialmente disponibles de Varian.

EM-CL se realizó en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de DI) eluyendo con 0,1% de HCO₂H y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y 0,05% de HCO₂H, 5% de agua en acetonitrilo (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 min 0% de B, 0,7-4,2 min 100% de B, 4,2-5,3 min 0% de B, 5,3-5,5 min 0% de B a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform usando electrospray en modo positivo y negativo (ES+vo y ES-vo).

HPLC se realizó en una columna LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de DI) eluyendo con 0,1% de ácido fórmico y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A) y 0,05% de ácido fórmico, 5% de agua en acetonitrilo (disolvente B) usando el siguiente gradiente de elución 0-1 min 0% de B, 1-10 min 100% de B, 10-13 min 100% de B, 13-15 min 0% de B a una velocidad de flujo de 1 ml/min detectando a de 215 a 330 nm.

Ejemplo 1

60 *Acetato de 3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona*

i) Éter 6-bromohexilbut-3-inílico

65 Se agitó vigorosamente 3-butin-1-ol (42,4 ml) con 1,6-dibromohexano (260 ml) y bisulfato de tetrabutilamonio (2,4 g) en 50% de disolución acuosa de hidróxido sódico (200 ml) bajo nitrógeno durante 3 días. Se añadió agua

ES 2 288 543 T3

(aprox. 700 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo en éter de petróleo (pe 40 - 60°) se cargó en una columna de gel de sílice (1,5 kg) y la columna se eluyó con éter de petróleo (pe 40 - 60°), luego 10% de éter dietílico en éter de petróleo (pe 40 - 60°) para dar *el compuesto del título* (103,3 g).

ii) 1-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}-3-nitrobenceno

Una mezcla de 1-yodo-3-nitrobenceno (3 g), éter 6-bromohexilbut-3-inílico (3 g), cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,421 g), yoduro de cobre (I) (0,114 g) en DMF (10 ml) y diisopropiletilamina (4 ml) se agitó bajo nitrógeno a 20°C durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl 2 M, NaHCO_3 , salmuera y se secó (MgSO_4). El disolvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en una columna Biotage eluyendo con éter:éter de petróleo (40-60°C) (1:9) para dar *el compuesto del título* (4,12 g). EM-CL RT = 4,14 min

iii) Acetato de 6-{[4-(3-nitrofenil)but-3-inil]oxi}hexilo

Una mezcla de 1-{4-[(6-bromohexil)oxi]but-1-inil}-3-nitrobenceno (4,18 g), acetato sódico (9,68 g), bromuro de tetrabutilamonio (384 mg) en DMF (15 ml) y agua (10 ml) se calentó hasta 75°C durante 6 h. Entonces, la mezcla se dejó enfriar hasta 20°C y luego se extrajo con Et_2O . La disolución orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con Et_2O -éter de petróleo (1:19 aumentando hasta 1:1) para dar *el compuesto del título* (2,973 g). EM-CL RT = 3,84 min.

iv) Acetato de 6-[4-(3-aminofenil)butoxi]hexilo

Se hidrogenó acetato de 6-{[4-(3-nitrofenil)but-3-inil]oxi}hexilo (2,973 g) sobre PtO_2 (300 mg) en EtOH durante 1 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con EtOH. El filtrado combinado y los lavados se concentraron a presión reducida para dar *el compuesto del título* (2,844 g). EM-CL RT = 3,30 min.

v) *N*-{[3-(4-{[6-(Acetiloxi)hexil]oxi}butil)fenil]amino}carbonilglicinato de etilo

Se trató acetato de 6-[4-(3-aminofenil)butoxi]hexilo (2,84 g) en CH_2Cl_2 (30 ml) con isocianatoacetato de etilo (1,2 ml). Después de 0,75 h la mezcla se trató con MeOH (2 ml) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró, se purificó sobre un cartucho Bond Elut de sílice de 10 g eluyendo con Et_2O -éter de petróleo (1:1) y luego con Et_2O para dar *el compuesto del título* (3,33 g) ES+vo 437 (MH)⁺.

vi) 3-(3-{4-[(6-Hidroxihexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Una disolución de *N*-{[3-(4-{[6-(acetiloxi)hexil]oxi}butil)fenil]amino}-carbonilglicinato de etilo (2,967 g) en etanol (30 ml) se trató bajo nitrógeno con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%; 280 mg) y la mezcla se agitó durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en ácido acético (10 ml) y HBr concentrado (1 ml) y la mezcla se calentó hasta 75°C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml), se añadió SOCl_2 (0,5 ml) y la disolución se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar *el compuesto del título* (2,67 g) ES+vo 349 (MH)⁺.

vii) Metanosulfonato de 6-[4-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)fenil]butoxi]hexilo

Se trató 3-(3-{4-[(6-hidroxihexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona (2,67 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) y trietilamina (1,2 ml) con cloruro de metanosulfonilo (1,22 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 2 M, NaHCO_3 , se secó y se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con EtOAc-éter de petróleo (1:1) y luego con 2% de MeOH- CH_2Cl_2 para dar *el compuesto del título* (1,186 g) ES+vo 427 (MH)⁺.

viii) 2-Azido-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanona

Se trató 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanona (Glaxo, documento DE3513885, 1985) (52 g) en DMF (300 ml) con azida de sodio (12,24 g) y la mezcla se agitó durante 2 h a 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y se secó (MgSO_4). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar *el compuesto del título* (39,11 g). TSP+vo 248 (MH)⁺.

ix) (1*R*)-2-Azido-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se añadió disolución de (*R*)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol en tolueno (1 M, 7,5 ml) a THF (75 ml) y la disolución se diluyó hasta 0°C. Se añadió el complejo borano-THF (disolución 1 M en THF, 125 ml) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 15 min. Se añadió gota a gota una disolución de 2-azido-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (24,7 g) en THF (250 ml) durante 1,5 h a 5°C. La mezcla se agitó durante otra 1 h y luego se trató con precaución con HCl 2 M (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con éter y la fase orgánica se lavó con HCl 2 M, NaHCO₃, salmuera, se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se purificó por cromatografía en una columna Biotage eluyendo con éter-éter de petróleo (40-60°C) (1:9; 1:1) para dar *el compuesto del título* (16,99 g). ES+vo 250 (MH)⁺.

x) (1*R*)-2-Amino-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se hidrogenó (1*R*)-2-azido-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (16,99 g) sobre 10% de Pd-C (1 g) en EtOH (300 ml). El catalizador se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH. Los lavados combinados se evaporaron a presión reducida y el residuo se trituró en éter para dar *el compuesto del título* (5,86 g). Las aguas de cristalización se purificaron por cromatografía en una columna Biotage eluyendo con tolueno:EtOH: amoníaco acuoso (85:14:1) para dar otro lote *del compuesto del título* (5,99 g). EM-CL RT = 1,68 min, ES+vo 206 (MH-H₂O)⁺.

xi) 3-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Una disolución de metanosulfonato de 6-{4-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)fenil]butoxi}hexilo (766 mg) en DMF (8 ml) se trató con bromuro de tetrabutilamonio (578 mg) y (1*R*)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (544 mg) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con 3% de NH₃ 2 M en MeOH:CH₂Cl₂ para dar *el compuesto del título* (417 mg). ES+vo 554 (MH)⁺.

xii) Acetato de 3-[3-(4-{[(6-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Una disolución de 3-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona (414 mg) en ácido acético (20 ml) y agua (5 ml) se calentó hasta 75°C durante 30 min antes de evaporarse hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH: NH₃ 2 M en MeOH (85:10:5). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. Se añadió acetona (10 ml) y la mezcla se volvió a evaporar a presión reducida para dar *el compuesto del título* (290 mg). EM-CL RT = 2,44 min, ES+vo 514 (MH)⁺.

RMN ¹H (DMSO+D₂O) 7,36 (1H, t, J 8 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,20 (1H, d, J 8 Hz), 7,10 (1 H, s), 7,09 (1 H, d, J 8 Hz), 7,04 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 6,73 (1H, d, J 8 Hz), 4,73 (1 H, dd, J 5, 8 Hz), 4,45 (2H, s), 4,08 (2H, s), 3,33 y 3,30 (2H cada uno, t, J 7 Hz), 2,98-2,90 (2H, m), 2,86 (2H, t, J 7 Hz), 2,59 (2H, t, J 7 Hz), 1,85 (3H, s), 1,62-1,4 (8H, m), 1,3-1,2 (4H, m)

Ejemplo 2

Acetato de 3-[3-(3-{[7-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)heptil]oxi}propil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

i) 1-{3-[(7-Bromoheptil)oxi]prop-1-inil}-3-nitrobenceno

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1ii).

CCF Rf 0,21 (5% de Et₂O/gasolina)

ii) Acetato de 7-{[3-(3-nitrofenil)prop-2-inil]oxi}heptilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1iii).

EM-CL RT = 3,78 min

ES 2 288 543 T3

iii) *Acetato de 7-[3-(3-aminofenil)propoxi]heptilo*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1iv).

EM-CL RT = 3,38 min

iv) *N-([3-(3-[7-(acetiloxi)heptil]oxi)propil]fenil)amino}carbonil)glicinato de etilo*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1v).

EM-CL RT = 3,52 min

v) *3-(3-[3-(7-Hidroxiheptil)oxi]propil]fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1vi).

ES+vo 349 (MH)⁺.

vi) *Metanosulfonato de 7-[3-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)fenil]propoxi]heptilo*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1vii).

ES+vo 427 (MH)⁺.

vii) *Formiato de 3-(3-[3-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino}heptil)oxi]propil]fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xi).

ES+vo 554 (MH)⁺.

viii) *Acetato de 3-[3-(3-[3-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)heptil]oxi]propil]fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii).

EM-CL RT = 2,39 min, ES+vo 514 (MH)⁺.

Ejemplo 3

Acetato de 1-[3-(4-[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]butil]fenil)imidazolidin-2-ona

i) *2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimidodicarbonato de di(terc-butilo)*

Se añadió carbonato de cesio (70,4 g) a una suspensión con agitación de 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanona, (Glaxo, documento DE3513885, 1985) (61,8 g) e iminodicarboxilato de dit-butilo (47,15 g) en acetonitrilo (600 ml) bajo nitrógeno. Después de agitación vigorosa a 21° durante 24 h, la mezcla se diluyó con agua (aprox. 800 ml) y el producto se extrajo con éter dietílico (1 litro, luego 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta aprox. 400 ml. Los cristales blancos se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar *el compuesto del título* (24,4 g) δ (CDCl₃) 7,78 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,65 (1H, s a), 6,87 (1H, d, J 8 Hz), 4,97 (2H, s), 4,88 (2H, s), 1,56 (6H, s) y 1,48 (18H, s). La concentración adicional de las aguas de cristalización dio producto adicional (13,8 g). Se obtuvo una tercera cosecha (7,1 g) purificando por cromatografía las aguas de cristalización sobre gel de sílice, evaporando el eluato apropiado y triturando con éter dietílico.

ii) *2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo*

Se añadió ácido trifluoroacético (92 ml) a una disolución con agitación de 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimidodicarbonato de di(terc-butilo) (352,55 g) en diclorometano (3,6 litros) a 21° y la reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió disolución acuosa de NaOH (1,75 litros) y después de 10 min las fases se separaron. La

fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un aceite. Éste se almacenó a alto vacío durante la noche y luego se trituró con hexano:éter (3:1) para dar el producto bruto (226,61 g). Éste se purificó por recristalización en éter dietílico para dar *el compuesto del título* (122,78 g). Se obtuvo más producto (61,5 g) de las aguas de cristalización mediante evaporación y cromatografía en Biotage usando 15% de acetato de etilo en hexano.

5 EM-CL RT = 3,37 min.

iii) (2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietilcarbamato de terc-butilo

10 Se añadió lentamente una disolución 2 M de borano-sulfuro de dimetilo en THF (28 ml) a una disolución 1 M de (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en tolueno (56 ml) a 0° bajo nitrógeno. Se añadió lentamente una disolución de 2-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (108,2 g) en THF (1,3 litros) manteniendo la temperatura por debajo de 5°, seguido por disolución 2 M de borano-sulfuro de dimetilo en THF (252 ml) durante 50 min. Después de 1 h se añadió HCl 2 M (170 ml) con enfriamiento

15 y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera y se secó (MgSO₄). La disolución se concentró y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápido (800 g), eluyendo sucesivamente con hexano:acetato de etilo (4:1, luego 3:1) para dar *el compuesto del título* (93,3 g). EM-CL RT = 3,31 min.

20

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

Se añadió gota a gota (2*R*)-2-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietilcarbamato de terc-butilo (86,37 g) en DMF (600 ml) a una suspensión con agitación de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 11,9 g) en DMF (160 ml) con enfriamiento de forma que la temperatura interna permaneció a 0° bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 21° durante 2 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0° y se añadió HCl 2 M (134 ml). La mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo dos veces con acetato de etilo. La disolución se lavó dos veces con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar *el compuesto del título* (63,55 g). EM-CL RT = 2,66 min.

30

v) Éter 6-bromohexilbut-3-inílico

Se preparó como se describe en el ejemplo 1(i).

35

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

Se añadió gota a gota (5*R*)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (10 g) en DMF (100 ml) a una suspensión con agitación de hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 2,33 g) en DMF (50 ml) con agitación bajo nitrógeno y manteniendo la temperatura interna a 0°. La agitación continuó a 0 - 5° durante 1 h. La mezcla se volvió a enfriar hasta 0° y se añadió una disolución de éter 6-bromohexilbut-3-inílico (14,7 g) en DMF (50 ml) durante 1 min. Entonces, la mezcla se agitó a 20 - 30° durante 2 h. Se añadió HCl 2 M (9 ml) y la mezcla se repartió entre agua y éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con más éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera. Después del secado (MgSO₄), la disolución se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice (600 g) dispuesta en éter dietílico: éter de petróleo (pe 40 - 60°) (1:2). La columna se eluyó sucesivamente con esta mezcla, luego (1:1) y luego éter dietílico para dar *el compuesto del título* (13,88 g). EM-CL RT = 3,45 min.

50

vii) 1-(3-Yodofenil)imidazolidin-2-ona

Se trató una disolución de 3-yodoanilina (1 g) en CH₂Cl₂ (5 ml) y diisopropiletilamina (2 ml) con 2-cloroetilisocianato (0,4 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 2 M, se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF (5 ml), se trató con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 182 mg) y la mezcla se agitó durante 20 h bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 2 M, salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en EtOAc/MeOH caliente. La trituración en Et₂O del residuo obtenido mediante evaporación del agua de cristalización dio *el compuesto del título* (240 mg). EM-CL RT = 3,03 min.

60

viii) (5*R*)-5-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-({4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]but-3-inil}oxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Se agitó (5*R*)-3-[6-(but-3-iniloxi)hexil]-5-(2,2-dimetil)-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (376 mg) con 1-(3-yodofenil)imidazolidin-2-ona (250 mg) en DMF (10 ml) y diisopropiletilamina (3 ml) bajo nitrógeno durante 10 min. Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (30 mg) y yoduro cuproso (8 mg) y la mezcla se agitó durante 17 h bajo nitrógeno a 20°C. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en Biotage

ES 2 288 543 T3

(40 g) eluyendo con EtOAc-éter de petróleo (pe 40-60°C) (1:1) y luego en dos placas preparativas (20 x 20 cm) eluyendo con MeOH-CH₂Cl₂ (1:19) para dar *el compuesto del título* (120 mg). EM-CL RT = 3,49 min

ix) (5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se hidrogenó (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-{4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]but-3-inil}oxi]hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (120 mg) sobre óxido de platino (54 mg) en EtOH (100 ml). El catalizador se eliminó mediante filtración y el residuo se lavó con EtOH. Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida para dar *el compuesto del título* (113 mg). EM-CL RT = 3,55 min

x) 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2-ona

Se agitó (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{4-[3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]butoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona (113 mg) en THF (8 ml) mientras que se purgaba con una corriente vigorosa de nitrógeno durante 3 min. Se añadió trimetilsilanolato de potasio (285 mg) y la mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 0,75 h. Se añadió MeOH (10 ml) y entonces los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se aplicó a un cartucho Bond Elut de sílice (10 g) que se acondicionó previamente en CH₂Cl₂ eluyendo con CH₂Cl₂, 5% de MeOH-CH₂Cl₂, NH₃ 2 M al 2% aumentando hasta el 10% en MeOH-CH₂Cl₂ para dar *el compuesto del título* (39 mg). EM-CL RT = 2,94 min

xi) Acetato de 1-[3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil}fenil)imidazolidin-2-ona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii). EM-CL RT = 2,47 min, ES+vo 500 (MH)⁺

Ejemplo 4

Formiato de 1-[3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

i) 1-(3-Yodofenil)imidazolidin-2,4-diona

Se trató una disolución de 3-yodofenilurea (2,1 g) en DMF (20 ml) con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%; 640 mg), seguido por cloroacetato de etilo (0,93 ml), y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y HCl 2 M y la disolución orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad para dar *el compuesto del título* (2,08 g)

ES+vo 303 (MH)⁺.

ii) 1-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)but-1-inil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3vi).

EM-CL RT = 3,63 min

iii) 1-{3-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)butil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3vii).

EM-CL RT = 3,53 min

iv) 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3viii).

EM-CL RT = 2,98 min

ES 2 288 543 T3

v) *Formiato de 1-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii). El producto bruto se purificó en HPLC eluyendo con un gradiente de MeCN-H₂O-HCO₂H para dar *el compuesto del título*. EM-CL RT = 2,53 min, ES+vo 514 (MH)⁺.

Ejemplo 5

Acetato de 3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) *N-[[3-(3-yodofenil)amino]carbonil]glicinato de etilo*

Se trató una disolución de 3-yodoanilina (9,39 g) en diclorometano (75 ml) con isocianatoacetato de etilo (7,21 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h y se dejó calentar hasta 20°C. Se añadió EtOH (10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se trituró en Et₂O para dar *el compuesto del título* (12,9 g). EM-CL RT = 3,08 min.

ii) *3-(3-Yodofenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se trató una disolución de *N*-[[3-(3-yodofenil)amino]carbonil]glicinato de etilo (9,42 g) en DMF (60 ml) con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 1,2 g) a 20°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 M acuoso (200 ml) y se agitó durante la noche. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar *el compuesto del título* (6,9 g). EM-CL RT = 2,45 min.

iii) *3-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se trató una mezcla de 3-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (0,75 g), éter 6-bromohexilbut-3-ínflico (1,3 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (87 mg) en DMF (10 ml) con diisopropiletilamina (3 ml) y yoduro de cobre (I) (23 mg) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 24 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 2 M acuoso, amoniaco diluido acuoso, salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en dos cartuchos de sílice de 10 g Bond Elut eluyendo con diclorometano, Et₂O y EtOAc para dar *el compuesto del título* (760 mg) junto con 3-(3-{4-[(6-yodohexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona (760 mg, 22:3).

iv) *3-(3-{4-[(6-[[2R]-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se agitó una mezcla de 3-(3-{4-[(6-bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona y 3-(3-{4-[(6-yodohexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona (760 mg, 22:3), (1R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (800 mg) en DMF (5 ml) a 20°C durante 22 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). La disolución se concentró y se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con diclorometano:MeOH:amoniaco 1M en metanol (98:1:1 a 95:4:1) para dar *el compuesto del título* (368 mg). EM-CL RT = 2,59 min.

v) *3-(3-{4-[(6-[[2R]-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]butil}imidazolidin-2,4-diona*

Se hidrogenó una disolución de 3-(3-{4-[(6-[[2R]-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona (368 mg) sobre óxido de platino (100 mg) en EtOAc (100 ml) durante 3 h. El catalizador se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y EtOH. El filtrado combinado y los lavados se evaporaron a presión reducida para dar *el compuesto del título*. EM-CL RT = 2,55 min

vi) *Acetato de 3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii

EM-CL RT = 2,38 min, ES+vo 514(MH)⁺.

Ejemplo 6

Acetato de 3-{3-(4-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi}butil)fenil}imidazolidin-2,4-diona

(i) (1R)-2-Bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se trató una disolución de R-difenilprolinol (75 mg) en THF (2 ml) con borano-THF (1M, 20,5 ml) durante 20 min a 20°C bajo nitrógeno. Después de completarse la adición, la disolución se mantuvo entre 30 y 35°C durante 1 h y luego se enfrió en hielo y se añadió 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (documento DE3513885) (3,9 g) en THF (10 ml) durante 1,5 h manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante otra 0,5 h y luego se añadió metanol (4 ml) a 0°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápido eluyendo con acetato de etilo-ciclohexano (1:4) para dar *el compuesto del título* (3,31 g) δ (CDCl₃) 7,15 (1 H, dd, J 8, 2 Hz), 7,03 (1 H, s a), 6,82 (1H, d, J 8 Hz), 4,85 (3H, s y m), 3,61 (1H, dd, J 10, 4 Hz), 3,50 (1H, dd, J 10, 9 Hz), 1,54 (6H, s).

(ii) [(1R)-2-Bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etil]oxi}(trietil)silano

Se añadió gota a gota cloruro de trietilsililo (205 g) a una mezcla con agitación de (1R)-2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (350 g) e imidazol (108,5 g) en DMF (875 ml) a 5°C. Con la adición completa, la mezcla se calentó hasta 15°C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Luego se añadió n-hexano (3500 ml) a la mezcla, que se lavó con agua (3 x 1750 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro antes de filtrarse y concentrarse a presión reducida para dar *el compuesto del título* (488,6 g) como un aceite, δ (DMSO-d₆) 7,18 (1 H, d, J 8,2 Hz), 7,10 (1 H, s), 6,75 (1H, d, J 8,2 Hz), 4,83 (1H, m), 4,78 (2H, d, J 6,9 Hz), 3,55 (2H, m), 1,45 (6H, s), 0,84 (9H, t, J 8,1 Hz), 0,51 (6H, m).

iii) N-Bencil-N-{(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(trietilsilil)oxi]etil}amina

Una mezcla de [(1R)-2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etil]oxi}(trietil)silano (130 g) y bencilamina (177 ml) en 1,4-dioxano (650 ml) se calentó a 105°C con agitación durante la noche. Entonces, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron agua (150 ml) y éter dietílico (1200 ml). Las fases se separaron y la fase etérea se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio (3 x 600 ml), disolución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y luego salmuera (200 ml). La disolución se secó sobre Na₂SO₄ anhidro antes de filtrarse y concentrarse a presión reducida para dar *el compuesto del título* (129,9 g) como un aceite, δ (CDCl₃) 7,22 (5H, m), 7,02 (1H, d, J 8,7 Hz), 6,86 (1H, s), 6,68 (1H, d, J 8,3 Hz), 4,75 (2H, s), 4,69 (1H, m), 3,73 (2H, s), 2,70 (2H, m), 1,46 (6H, s), 0,79 (9H, m), 0,44 (6H, m).

iv) (1R)-2-(Bencilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (395 ml, 1 M en THF) a una disolución con agitación de N-bencil-N-{(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(trietilsilil)oxi]etil}amina (129,9 g) en THF (900 ml) a 5°C. Con la adición completa, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 15 min antes de añadirse agua (600 ml). La suspensión resultante se diluyó con éter dietílico (500 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml) antes de secarse sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla resultante se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido que se trituró con éter diisopropílico para dar *el compuesto del título* (70 g) como un sólido, δ (CDCl₃) 7,31 (5H, m), 7,09 (1H, d, J 8 Hz), 6,98 (1H, s), 6,77 (1H, d J 8 Hz), 4,82 (2H, s), 4,63 (1 H, m), 3,83 (2H, d, J 4 Hz), 2,80 (2H, m), 1,52 (6H, s).

v) 3-(3-{4-[(6-(Bencil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)hexil]oxi}but-1-inil)fenil}imidazolidin-2,4-diona

Se trató una disolución de 3-(3-{4-[(6-bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil}imidazolidin-2,4-diona y 3-(3-{4-[(6-yodo-hexil)oxi]but-1-inil}fenil}imidazolidin-2,4-diona (3:1, 23,98 g) en acetonitrilo (240 ml) y diisopropiletilamina (20 ml) con (1R)-2-(bencilamino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (18,22 g) y la mezcla se calentó hasta 50°C durante 5 días. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua. La fase acuosa se reextrajo con EtOAc (75 ml) y las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápido eluyendo con diclorometano-EtOAc (1:1) para dar *el compuesto del título* (17,25 g). EM-CL RT = 2,80 min

vi) 3-{3-(4-{[(6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil}imidazolidin-2,4-diona

Se hidrogenó una disolución de 3-(3-{4-[(6-bencil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino}hexil]oxi}but-1-inil}fenil}imidazolidin-2,4-diona (9,05 g) en una mezcla de isopropanol-EtOAc (9:1, 200 ml)

ES 2 288 543 T3

sobre catalizador de Pearlman (1,8 g). Después de 2 días se añadió HCl 2 M acuoso (10 ml) y la mezcla se hidrogenó durante otras 2 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en Biotage eluyendo con diclorometano-isopropanol-amoniaco 880 (34:7:1) para dar *el compuesto del título* (2,8 g). EM-CL RT = 2,34 min ES+vo 514 (MH)⁺.

Ejemplo 7

Acetato de 3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) 6-(But-3-iniloxi)hexanal

Se añadió éter 6-bromohexilbut-3-ínflico (525 mg) en DMSO (2 ml) a una mezcla de bicarbonato sódico (1 g) en DMSO (8 ml) a 150°C con agitación vigorosa y nitrógeno burbujeando por la disolución. La mezcla se agitó durante 20 min a 150°C y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y las fases de éster combinadas se lavaron con ácido clorhídrico diluido, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad para dar *el compuesto del título* (325 mg): IR 1726 cm⁻¹ EM(TSP+vo) m/z 186 (M+MH₄)⁺.

ii) (1R)-2-[[6-(But-3-iniloxi)hexil][(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se trató una mezcla de 6-(but-3-iniloxi)hexanal (434 mg) y (1R)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[[1-(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]etanol (documento WO0196278A2) (710 mg) en cloroformo (10 ml) a 20°C con triacetoxiborohidruro de sodio (866 mg) y se agitó bajo nitrógeno durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y disolución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó y se lavó con disolución de bicarbonato sódico, salmuera, se secó y se purificó en un cartucho Bond Elut de sílice (10 g) eluyendo con diclorometano, Et₂O y finalmente EtOAc para dar *el compuesto del título* (810 mg): EM-CL RT = 2,69 min, ES+vo m/z 496 (M+H)⁺.

iii) 3-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil][(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino}hexil)oxi}but-1-inil)fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1ii

EM-CL RT = 2,82 min, ES+vo 670 (MH)⁺.

iv) 3-[3-(4-{[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 6(vi)

EM-CL RT = 2,39 min, ES+vo 514 (MH)⁺.

Ejemplo 8

Acetato de 3-[3-(4-{[6-[(2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) 3-(3-{4-[(6-[(2S)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino}hexil)oxi}but-1-inil)fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv a partir de (1S)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (Tetrahedron:Asymmetry 2001, 12, 2005)

ii) 3-(3-{4-[(6-[(2S)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino}hexil)oxi}butil)fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v.

ES 2 288 543 T3

iii) *Acetato de 3-[3-(4-{[6-({(2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino}hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii.

Ejemplo 9

Acetato de 3-[4-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino}hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) *N-{{[4-Yodofenil]amino}carbonil}glicinato de etilo*

Se preparó usando procedimientos similar al descrito en el ejemplo 5i.

EM-CL RT = 3,1 min.

ii) *3-(4-Yodofenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5ii.

EM-CL RT = 2,49 min.

iii) *3-(4-[4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil]fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5iii.

EM-CL RT = 3,46 min.

iv) *3-(4-[4-[(6-{{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino}hexil]oxi}but-1-inil]fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5iv.

EM-CL RT = 2,58 min.

v) *3-(4-[4-[(6-{{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino}hexil]oxi}butil]fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5v.

EM-CL RT = 2,55 min.

vi) *Acetato de 3-[4-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino}hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1xii.

EM-CL RT = 2,34 min, ES+vo 514(MH)⁺.

Ejemplo 10

Acetato de 3-[2-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino}hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) *N-{{[2-Yodofenil]amino}carbonil}glicinato de etilo*

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5i.

EM-CL RT = 2,62 min.

ii) 3-(2-Yodofenil)imidazolidin-2,4-diona

Se trató una disolución de *N*-{[(2-yodofenil)amino]carbonil}glicinato de etilo (6 g) en MeOH con NaOH acuoso (2 M, 17,5 ml) y se agitó bajo nitrógeno durante 0,5 h a 20°C. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de HCl 2 M acuoso (20 ml) y agua. El sólido blanco obtenido se recogió mediante filtración y luego se disolvió en dioxano (30 ml) y se trató con ácido p-toluenosulfónico (750 mg). La mezcla se calentó y se agitó a 100°C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó en EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con diclorometano:EtOAc (95:5 a 85:15) para dar *el compuesto del título* (1,68 g). EM-CL RT = 2,07 min.

iii) 3-(2-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii.

EM-CL RT = 3,29 min.

iv) 3-(2-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5iv.

EM-CL RT = 2,48 min.

v) 3-(2-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v.

EM-CL RT = 2,42 min.

vi) Acetato de 3-[2-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1xii.

EM-CL RT = 2,08 min, ES+vo 514(MH)⁺.

Ejemplo 11

Acetato de 3-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}bencil)imidazolidin-2,4-diona

i) *N*-{[(3-Yodobencil)amino]carbonil}glicinato de etilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5i.

EM-CL RT = 2,71 min.

ii) 3-(3-Yodobencil)imidazolidin-2,4-diona

Se trató una disolución de *N*-{[(3-yodobencil)amino]carbonil}glicinato de etilo (7,6 g) en MeOH (40 ml) con NaOH 2 M acuoso (21,2 ml) y se agitó bajo nitrógeno a 20°C. La mezcla se destruyó instantáneamente y se enfrió mediante la adición de HCl 2 M acuoso (22 ml). El residuo se filtró para dar *el compuesto del título* (4,4 g). EM-CL = 2,73 min.

iii) 3-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}bencil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii.

EM-CL RT = 3,35 min.

ES 2 288 543 T3

iv) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}but-1-inil)bencil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5iv.

EM-CL RT = 2,52 min.

v) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5v.

EM-CL RT = 2,70 min.

vi) Acetato de 3-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1xii.

EM-CL RT = 2,44 min, ES+vo 528(MH)⁺.

Ejemplo 12

Acetato de 3-[3-(5-{[5-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)pentil]oxi}pentil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) 5-[(5-Bromopentil)oxi]pent-1-ino

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1i.

EM-CL RT = 3,62 min.

ii) Éter 5-bromopentil-5-(3-nitrofenil)pent-4-inílico

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1ii. CCF Rf = 0,18 (Et₂O-éter de petróleo 1:19)

iii) Acetato de 5-{[5-(3-nitrofenil)pent-4-inil]oxi}pentilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1iii. EM-CL RT = 3,69 min

iv) Acetato de 5-{[5-(3-aminofenil)pentil]oxi}pentilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1iv. EM-CL RT = 3,12 min

v) N-([3-(5-{[5-(Acetiloxi)pentil]oxi}pentil)fenil]amino)carbonilglicinato de etilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1v. EM-CL RT = 3,45 min

vi) 3-(3-{5-[(5-Hidroxil)pentil]oxi}pentil)fenilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1vi. EM-CL RT = 2,77 min

vii) Metanosulfonato de 5-[(5-{3-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)]fenil}pentil)oxi]pentilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1vii. EM-CL RT = 3,05 min

ES 2 288 543 T3

viii) 3-(3-{5-[(5-Bromopentil)oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se trató una disolución de metanosulfonato de 5-[(5-{3-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)]fenil}pentil)oxi]pentilo (1,72 g) en acetonitrilo (30 ml) con bromuro de tetrabutilamonio (2,6 g) a 20°C. Después de dos días se añadió más bromuro de tetrabutilamonio (1 g) y la mezcla se agitó durante otro día. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en un cartucho Biotage (40 g) eluyendo con EtOAc-éter de petróleo (1:2, 1:1) para dar *el compuesto del título* (754 mg). EM-CL RT = 3,36 min

ix) 3-(3-{5-[(5-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}pentil)oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xi. EM-CL RT = 2,48 min

x) Acetato de 3-[3-(5-{[5-{[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}pentil]oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,22 min, ES+vo 514 (MH)⁺.

Ejemplo 13

Acetato de 3-[3-(5-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

i) 5-[(6-Bromohexil)oxi]pent-1-ino

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1i.

EM-CG RT = 5,6 min

ii) 3-(3-{5-[(6-Bromohexil)oxi]pent-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii. EM-CL RT = 3,57 min

iii) 3-(3-{5-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil]oxi]pent-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv. EM-CL RT = 2,54 min

iv) 3-(3-{5-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil]oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v. EM-CL RT = 2,71 min

v) Acetato de 3-[3-(5-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]pentil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,47 min, ES+vo 528 (MH)⁺.

Ejemplo 14

Acetato de 3-[3-(6-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi}hexil)fenil)imidazolidin-2,4-diona

i) 6-[(6-Bromohexil)oxi]hex-1-ino

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1i.

EM-CG RT = 5,99 min

ES 2 288 543 T3

ii) 3-(3-Yodofenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5ii.

5 EM-CL RT = 2,54 min.

iii) 3-(3-{6-[(6-Bromohexil)oxi]hex-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

10 Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii.

EM-CL RT = 3,55 min.

15 iv) 3-(3-{6-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]hex-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5iv.

20 EM-CL RT = 2,68 min.

v) 3-(3-{6-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]hexil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

25 Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 5v.

EM-CL RT = 2,73 min.

30 vi) Acetato de 3-[3-(6-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}hexil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1xii.

35 EM-CL RT = 2,81 min, ES+vo 582(MH)⁺.

Ejemplo 15

40 Acetato de (5R)-5-[3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)bencil]-5-metilimidazolidin-2,4 diona

i) (2S,4R)-4-(3-Yodobencil)-4-metil-5-oxo-2-fenil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

45 Una disolución de (2S,4S)-4-metil-5-oxo-2-fenil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (J. Org. Chem. 2001, 66, 1903) (1,2 g) y bromuro de 3-yodobencilo (1,15 g) en THF (8 ml) se añadió gota a gota a una disolución de hexametildisilazida de litio en THF (1 M, 4,1 ml) diluida en THF (32 ml) a -30°C. La mezcla se agitó a esta temperatura y entonces se dejó calentar hasta 20°C durante 4 h. Entonces se añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se separó y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho Biotage (40 g) eluyendo con EtOAc-éter de petróleo (1:9, 1:4) para dar *el compuesto del título* (1,48 g). HPLC RT = 9,33 min.

55 ii) 3-Yodo-α-metil-D-fenilalanina

Se suspendió una mezcla de (2S,4R)-4-(3-yodobencil)-4-metil-5-oxo-2-fenil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo (1,47 g) y trimetilsilanolato de potasio (1,2 g) en THF (50 ml) y se calentó hasta 75°C durante 2,5 h. Se añadió MeOH (10 ml) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se aplicó a dos cartuchos SCX-2 de 10 g eluyendo con MeOH y luego con amoniaco 0,2 M en MeOH. Las disoluciones amoniacaes se evaporaron hasta sequedad para dar *el compuesto del título* (910 mg). EM-CL RT = 1,93 min.

iii) 3-Yodo-α-metil-D-fenilalaninato de metilo

65 Se trató una disolución de 3-yodo-α-metil-D-fenilalanina (0,9 g) en MeOH (50 ml) con cloruro de tionilo (3,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con bicarbonato sódico acuoso, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para dar *el compuesto del título* (0,73 g). EM-CL RT = 2,12 min.

ES 2 288 543 T3

iv) *N*-(Aminocarbonil)-3-yodo- α -metil-D-fenilalaninato de metilo

Se trató una mezcla de 3-yodo- α -metil-D-fenilalaninato de metilo (0,73 g) en ácido acético (3 ml) y agua (1 ml) con cianato sódico (0,4 g) y se agitó durante 2 días a 20°C. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc. La disolución se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar *el compuesto del título* (0,82 g). EM-CL RT = 2,74 min.

v) (5*R*)-5-(3-Yodobencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de *N*-(aminocarbonil)-3-yodo- α -metil-D-fenilalaninato de metilo (0,82 g) y carbonato de potasio (624 mg) en dimetilsulfóxido (5 ml) se calentó hasta 110°C durante 3 h y luego se dejó enfriar hasta 20°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 2 M, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para dar *el compuesto del título* (521 mg). EM-CL RT = 2,61 min

vi) (5*R*)-5-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}bencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii. EM-CL RT = 3,36 min

vii) (5*R*)-5-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]but-1-inil}bencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv. EM-CL RT = 2,58 min

viii) (5*R*)-5-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]but-1-inil}bencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v. EM-CL RT = 2,69 min

ix) Acetato de (5*R*)-5-[3-(4-{[6-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi}butil)bencil]-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,41 min, ES+vo 542 (MH)⁺.

Ejemplo 16

Acetato de (5*S*)-5-[3-(4-{[6-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi}butil)bencil]-5-metilimidazolidin-2,4-diona

i) (2*R*,4*S*)-4-(3-Yodobencil)-4-metil-5-oxo-2-fenil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de bencilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15i. EM-CL RT = 3,98 min

ii) 3-Yodo- α -metil-L-fenilalanina

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15ii. EM-CL RT = 2,03 min

iii) 3-Yodo- α -metil-L-fenilalaninato de metilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15iii. EM-CL RT = 2,21 min

iv) *N*-(Aminocarbonil)-3-yodo- α -metil-L-fenilalaninato de metilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15iv. EM-CL RT = 2,78 min

v) (5*S*)-5-(3-Yodobencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15v. EM-CL RT = 2,69 min

ES 2 288 543 T3

vi) (5*S*)-5-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}bencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii. EM-CL RT = 3,39 min

5

vii) (5*S*)-5-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]but-1-inil}bencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv. EM-CL RT = 2,63 min

10

viii) (5*S*)-5-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}bencil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v. EM-CL RT = 2,65 min

15

ix) Acetato de (5*S*)-5-[3-(4-{[6-({(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)bencil]-5-metilimidazolidin-2,4-diona

20

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,37 min, ES+vo 542 (MH)⁺.

25 Ejemplo 17

Acetato de 2-[3-[3-(4-{[6-({(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

30

i) 2-[3-(3-Yodofenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

Se trató una disolución de 3-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (1 g) en DMF (20 ml) con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 158 mg) y 2-bromoacetamida (1,36 g) a 20°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 M acuoso, se extrajo con EtOAc y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con EtOAc para dar *el compuesto del título* (638 mg). EM-CL RT = 2,32 min.

35

ii) 2-[3-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

40

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii.

EM-CL RT = 3,17 min.

45

iii) 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]but-1-inil}fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv.

50

EM-CL RT = 2,50 min.

iv) 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2*R*)-2-(2,2-Dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

55

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v.

EM-CL RT = 2,59 min.

60

v) Acetato de 2-[3-[3-(4-{[6-({(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi}butil)fenil]-2,4-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

Se preparó usando procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1xii.

65

EM-CL RT = 2,23 min, ES+vo 571(MH)⁺.

ES 2 288 543 T3

Ejemplo 18

Compuesto de 5-[4-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]imidazolidin-2,4-diona con ácido fórmico (1:1)

i) N-(Aminocarbonil)-4-yodo-L-fenilalaninato de metilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15iv. EM-CL RT = 2,78 min.

ii) 5-(4-Yodobencil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 15v. EM-CL RT = 2,54 min.

iii) 5-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi}but-1-inil)bencil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3viii.

EM-CL RT = 3,22 min.

iv) 5-{4-[4-({6-[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi}butil)bencil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3ix.

EM-CL RT = 3,41 min.

v) Compuesto de 5-[4-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)bencil]imidazolidin-2,4-diona con ácido fórmico (1:1)

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3x.

Ejemplo 19

1-{3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona

i) N-(2,2-Dimetoxietil)-N'-(3-yodofenil)urea

Se trató una suspensión de 3-yodofenilisocianato (1,1 g) en DCM (10 ml) con aminoacetaldehído-dimetil-acetal (0,49 ml) y se agitó bajo nitrógeno a 20°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de MeOH. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para dar *el compuesto del título* (1,35 g). EM-CL RT = 2,92 min.

ii) 1-(3-Yodofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona

Se disolvió N-(2,2-dimetoxietil)-N'-(3-yodofenil)urea (618 mg) en ácido acético (10 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 17 h y luego se calentó hasta 100°C durante 0,5 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó con disolución de NaHCO₃, se secó y se purificó por cromatografía en cartucho Bond Elut de sílice de 10 g eluyendo con EtOAc-éter de petróleo (1:7 a 1:1) para dar *el compuesto del título* (130 mg). EM-CL RT = 2,66 min.

iii) 1-[3-(4-{[6-({(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona

Puede prepararse usando, por ejemplo, los procedimientos descritos en el ejemplo 5ii a 5vi.

EM-CL RT = 2,28 min, ES+vo 498 (MH)⁺.

ES 2 288 543 T3

Ejemplo 20

Acetato de 3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil)fenil]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

i) 3-(3-Yodofenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Se trató BOC- α -metilalanina (1,01 g) y diisopropiletilamina (1,74 ml) en diclorometano (2 ml) con hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (1,32 g) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió 3-yodoanilina (1,09 g) en diclorometano (2 ml), seguido por diisopropiletilamina (1 ml). La mezcla se agitó durante 84 h y entonces los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 2 M. La disolución orgánica se lavó con HCl 2 M, disolución de bicarbonato sódico, salmuera y se secó (MgSO₄). El filtrado se concentró y entonces se trituró en diclorometano-ciclohexano (1:1, 20 ml) para dar un sólido (740 mg). La disolución se purificó por cromatografía en dos cartuchos Bond Elut de sílice de 10 g eluyendo con diclorometano para dar sólido adicional (633 mg). EM-CL RT = 3,41 min. El sólido (735 mg) se disolvió en DMF (3 ml) y entonces se trató con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 109 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 75°C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se trató con HCl 4 M en dioxano. La disolución resultante se calentó durante 2 h a 75°C, se concentró y el residuo se trituró en Et₂O para dar el compuesto del título (487 mg). EM-CL RT = 2,79 min

ii) 3-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii. EM-CL RT = 3,51 min.

iii) 3-(3-{4-[(6-[[2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino]hexil]oxi]but-1-inil}fenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv. EM-CL RT = 2,72 min.

iv) 3-(3-{4-[(6-[[2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino]hexil]oxi]butil}fenil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v. EM-CL RT = 2,60 min.

v) Acetato de 3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]butil)fenil]-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,47 min, ES+vo 542 (MH)⁺.

Ejemplo 21

Acetato de 3-[3-(3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]heptil]oxi]propil)fenil]-1-(metilsulfonyl)imidazolidin-2,4-diona

i) Metanosulfonato de 7-[(3-{3-(3-(metilsulfonyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}fenil)propil]oxi]heptilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1vii. EM-CL RT = 2,80 min.

ii) 3-(3-{3-[(7-[[2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino]heptil]oxi]propil}fenil)-1-(metilsulfonyl)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xi. EM-CL RT = 2,85 min.

iii) Acetato de 3-[3-(3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]heptil]oxi]propil)fenil]-1-(metilsulfonyl)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,54 min, ES+vo 592 (MH)⁺.

ES 2 288 543 T3

Ejemplo 22

Acetato de 1-[3-(3-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)propil]fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) 1-[3-(3-[(6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)prop-1-inil]fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 4ii. EM-CL RT = 3,43 min.

ii) 1-[3-(3-[(6-((5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)propil]fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3ix. EM-CL RT = 3,42 min.

iii) 1-(3-(3-[(6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil)amino]hexil]oxi)propil]fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3x. EM-CL RT = 2,60 min.

iv) Acetato de 1-[3-(3-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)propil]fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,34 min, ES+vo 500 (MH)⁺.

Ejemplo 23

Acetato de N-[1-[3-(4-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]urea

i) N-[1-(3-Yodobencil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]urea

Se agitó alantoína (1,58 g) con bromuro de meta-yodobencilo (2,97 g) en DMF (25 ml) a 21° bajo nitrógeno y se añadió hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%; 0,40 g) durante 5 min. Después de 2 h, la disolución se repartió entre EtOAc y agua y se añadió ácido clorhídrico para dar un pH 3. La fase acuosa separada se extrajo con más EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y salmuera. Después del secado (MgSO₄), la disolución se concentró hasta 20 ml. Después de 1 h, el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con EtOAc. El residuo se llevó a ebullición con EtOAc (50 ml) y la suspensión se dejó enfriar. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (0,507 g). EM-CL RT = 2,44 min.

ii) N-[1-(3-(4-[(6-Bromohexil]oxi)but-1-inil]bencil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]urea

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii. EM-CL RT = 3,29 min

iii) N-[1-(3-(4-[(6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino)hexil]oxi)but-1-inil]bencil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]urea

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv. EM-CL RT = 2,57 min.

iv) N-[1-(3-(4-[(6-((2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino)hexil]oxi)butil]bencil)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]urea

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v. EM-CL RT = 2,61 min.

v) Acetato de N-[1-[3-(4-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)butil]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]urea

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii. EM-CL RT = 2,36 min, ES+vo 586 (MH)⁺.

Ejemplo 24

Acetato de 3-bencil-1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) 3-Bencil-1-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona

Se recogió 1-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (0,5 g) en DMF seca (10 ml) y se trató con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 73 mg) y se agitó durante 20 min bajo nitrógeno. Se añadió bromuro de bencilo (0,295 ml) y la agitación continuó durante 3 h. Se añadió HCl 2 M (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). Esto se recrystalizó en MeOH para dar *el compuesto del título* (0,255 g).

EM-CL RT 3,53 min.

ii) 3-Bencil-1-(3-{4-[(6-bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii). EM-CL RT = 3,99 min

iii) 3-Bencil-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv). EM-CL RT = 3,02 min.

iv) 3-Bencil-1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}butil}fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v). EM-CL RT = 3,08 min.

v) Acetato de 3-bencil-1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii). EM-CL RT = 2,81 min, ES+vo 604 (MH)⁺.

Ejemplo 25

Acetato de 1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi}butil)fenil]-3-metilimidazolidin-2,4-diona

i) 1-(3-Yodofenil)-3-metilimidazolidin-2,4-diona

Se suspendió 1-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (0,588 g) en agua (13 ml) y se trató con hidróxido potásico (0,37 g). La reacción se colocó en una baño caliente (45°C) y se trató con sulfato de dimetilo (0,784 ml). Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. La torta se lavó con agua y se secó para dar *el compuesto del título* (0,381 g). EM-CL RT = 2,94 min.

ii) 1-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)-3-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii). EM-CL RT = 3,64 min.

iii) 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-5-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}but-1-inil}fenil)-3-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv). EM-CL RT = 2,79 min.

iv) 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)hexil]oxi}butil}fenil)-3-metilimidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v). EM-CL RT = 2,76 min.

ES 2 288 543 T3

v) *Acetato de 1-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]-3-metilimidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii). EM-CL RT = 2,48 min, ES+vo 527 (MH)⁺.

Ejemplo 26

10 *Acetato de {3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetato de etilo*

i) *{3-(3-Yodofenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetato de etilo*

15 Se disolvió 1-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (0,5 g) en DMF seca (10 ml) y se trató con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 73 mg) y se agitó bajo nitrógeno. Después de 20 min se añadió cloroacetato de etilo (0,255 ml). Después de 3 h se añadió HCl 2 M (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. La tritución con éter di-terc-butílico (2 x 10 ml) dio *el compuesto del título* (0,571 g). EM-CL RT = 3,21 min.

25 ii) *{3-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetato de etilo*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii). EM-CL RT = 3,79 min.

iii) *{3-(3-{4-[(6-[[2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]but-1-inil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetato de etilo*

30 Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv). EM-CL RT = 2,85 min.

iv) *{3-(3-{4-[(6-[[2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]butil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetato de etilo*

35 Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v). EM-CL RT = 2,93 min.

v) *Acetato de {3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetato de etilo*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii). EM-CL RT = 2,65 min, ES+vo 600 (MH)⁺.

Ejemplo 27

Acetato de 2-{3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil)fenil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetamida

50 i) *2-[3-(3-Yodofenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida*

Se recogió 1-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (0,302 g) en DMF seca (15 ml) y se trató con bromoacetamida (0,399 g) y luego con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 48 mg). Después de 3 h se añadió tampón fosfato de pH 6,4 (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Merck 9385, EtOAc luego EtOAc:MeOH 9:1) para dar *el compuesto del título* (0,279 g). EM-CL RT = 2,62 min.

60 ii) *2-[3-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii). EM-CL RT = 3,27 min.

65 iii) *2-[3-(3-{4-[(6-[[2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]but-1-inil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv). EM-CL RT = 2,47 min.

ES 2 288 543 T3

iv) 2-[3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v). EM-CL RT = 2,56 min.

v) Acetato de 2-[3-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}fenil)-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]acetamida

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii). EM-CL RT = 2,31 min, ES+vo 571 (MH)⁺.

Ejemplo 28

Acetato de 1-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}bencil]imidazolidin-2,4-diona

i) N-(3-Yodobencil)glicinato de etilo

Se recogieron clorhidrato 3-yodobencilamina (1,0 g) y diisopropiletilamina (1,29 ml) en dimetilsulfóxido seco (60 ml) y se trataron con bromoacetato de etilo y se agitaron bajo nitrógeno durante 2 h. Se añadieron HCl 2 M (1,85 ml) y agua (250 ml). Esto se extrajo con EtOAc, la fase acuosa se llevó a pH 8 y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (Biotage, 40 g) eluyendo con EtOAc-ciclohexano-diisopropiletilamina (10:89:1, luego 20:79:1) para dar *el compuesto del título* (0,571 g). EM-CL RT 2,02 min.

ii) 1-(3-Yodobencil)imidazolidin-2,4-diona

Se trató N-(3-yodobencil)glicinato de etilo (0,567 g) con HCl 1 M (3,9 ml) y cianato de sodio (0,345 g) y luego se llevó a reflujo durante 30 min. Se añadió HCl concentrado (4,5 ml) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo de nuevo durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y luego se trituró con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida para dar *el compuesto del título* (0,543 g). EM-CL RT 2,63 min.

iii) 1-[3-[4-{[6-{[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]but-1-inil}bencil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3viii). EM-CL RT = 3,42 min.

iv) 1-[3-[4-{[6-{[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]butil}bencil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3ix). EM-CL RT = 3,4 min.

v) 1-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi-etil]amino}hexil)oxi]butil}bencil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3x). EM-CL RT = 2,6 min.

vi) Acetato de 1-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}bencil]imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii). EM-CL RT = 2,42 min, ES+vo 528 (MH)⁺.

ES 2 288 543 T3

Ejemplo 29

Acetato de 1-bencil-3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil]fenil]imidazolidin-2,4-diona

i) *1-Bencil-3-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se trató una disolución de 3-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (1,7 g) en DMF (20 ml) con hidruro de sodio (dispersión de aceite al 60%, 280 mg) y cloruro de bencilo (1,93 ml) a 20°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se trató con HCl 2 M acuoso, se extrajo con EtOAc y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en Biotage (40 g) eluyendo con éter de petróleo-EtOAc (9:1 a 3:2) para dar el compuesto del título (1,38 g). EM-CL RT = 3,27 min.

ii) *3-Bencil-1-(3-{4-[(6-bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii.

EM-CL RT = 3,90 min.

iii) *1-Bencil-3-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino}hexil]oxi]but-1-inil}fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iv.

EM-CL RT = 2,92 min.

iv) *3-Bencil-1-(3-{4-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino}hexil]oxi]butil}fenil)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5v.

EM-CL RT = 2,72 min.

v) *Acetato de 1-bencil-3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil]fenil]imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii.

EM-CL RT = 2,67 min, ES+vo 604(MH)⁺.

Ejemplo 30

Acetato de 3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]butil]fenil]-1-(metilsulfonyl)imidazolidin-2,4-diona

i) *3-(3-Yodofenil)-1-(metilsulfonyl)imidazolidin-2,4-diona*

Se trató una disolución de 3-(3-yodofenil)imidazolidin-2,4-diona (950 mg) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 ml) en DCM (20 ml) con cloruro de metanosulfonyl (0,453 ml) a 20°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 2 M acuoso (3 x 20 ml) y NaHCO₃ y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,15 g). EM-CL RT = 2,91 min.

ii) *3-(3-{4-[(6-Bromohexil)oxi]but-1-inil}fenil)-1-(metilsulfonyl)imidazolidin-2,4-diona*

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 5iii.

EM-CL RT = 3,60 min.

ES 2 288 543 T3

iii) 3-(3-{4-[(6-{Bencil[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]but-1-inil}fenil)-1-(metilsulfonil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 6i.

EM-CL RT = 2,94 min.

iv) 3-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-1-(metilsulfonil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 6ii.

EM-CL RT = 2,72 min.

v) Acetato de 3-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}fenil)-1-(metilsulfonil)imidazolidin-2,4-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii.

EM-CL RT = 2,48 min, ES+vo 592(MH)⁺.

Ejemplo 31

Acetato de 4-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}fenil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona

i) 2-[(3-Yodofenil)amino]carbonil]hidrazinacarboxilato de etilo

Se trató una disolución de carbazato de etilo (1,25 g) en diclorometano (20 ml) con 3-yodofenilisocianato (1,7 g) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 20°C y se agitó durante 2 h. Se añadió etanol (2 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se trituró en éter dietílico. El sólido blanco se recogió mediante filtración para dar el compuesto del título (2,4 g).

EM-CL RT = 2,81 min

ii) 2-[(3-[4-[(6-{[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]but-1-inil}fenil]amino)carbonil]hidrazinacarboxilato de etilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3viii

EM-CL RT = 3,46 min

iii) 2-[(3-[4-[(6-{[(5R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]butil}fenil]amino)carbonil]hidrazinacarboxilato de etilo

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3ix

EM-CL RT = 3,50 min

iv) 4-(3-{4-[(6-{[(2R)-2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]butil}fenil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 3x

EM-CL RT = 2,42 min

v) Acetato de 4-[3-(4-{[6-{[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]butil}fenil)-1,2,4-triazolidin-3,5-diona

Se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo 1xii

EM-CL RT = 2 min, ES+vo 515 (MH)⁺

Actividad biológica

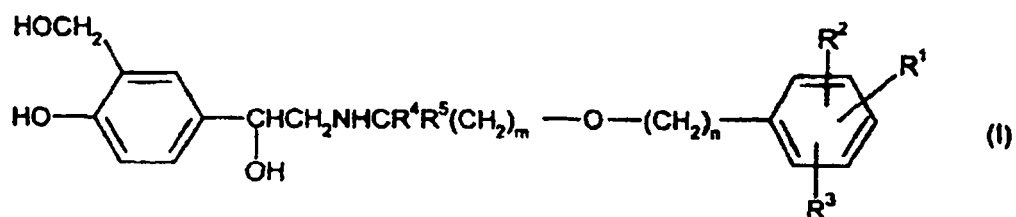
Las potencias de los compuestos anteriormente mencionados se determinaron usando melanóforos de rana transfectados con el beta 2-adrenorreceptor humano. Las células se incubaron con melatonina para inducir la agregación de pigmento. La dispersión de pigmento se indujo mediante compuestos que actúan sobre el beta 2-adrenorreceptor humano. La actividad agonista de beta 2 de los compuestos de prueba se evaluó mediante su capacidad para inducir un cambio en el factor de transmisión de la luz a través de una monocapa de melanóforos (una consecuencia de la dispersión del pigmento). En el beta 2-adrenorreceptor humano, los compuestos de los ejemplos 1-31 tuvieron valores de CI_{50} inferiores a $1 \mu M$.

La potencia en otros subtipos de beta-adrenorreceptores se determinó usando células de ovario de hámster chino transfectadas con o el beta 1-adrenorreceptor humano o el beta 3-adrenorreceptor humano. La actividad agonista se evaluó midiendo los cambios en AMP cíclico intracelular.

La solicitud de la que forma parte esta descripción y reivindicaciones puede usarse como una base de prioridad en relación con cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de tal solicitud posterior pueden referirse a cualquier característica o combinación de características descritas en este documento. Pueden tomar la forma de producto, composición, procedimiento o reivindicaciones de uso y puede incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



15 o una sal o solvato del mismo, en la que:

m es un número entero de 2 a 8;

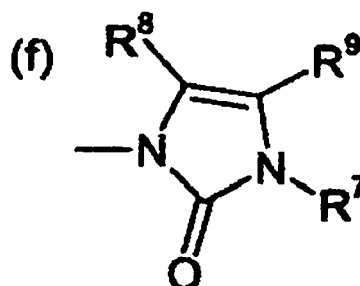
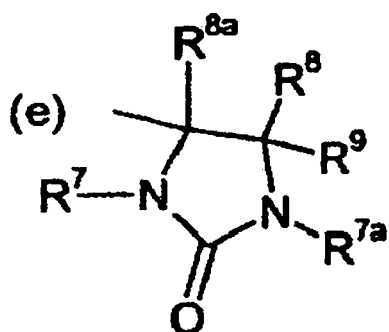
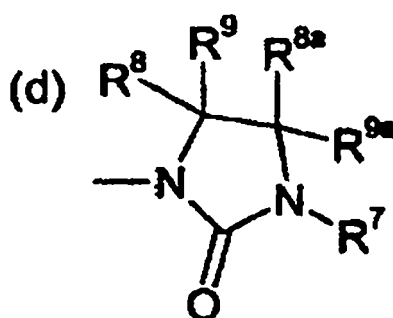
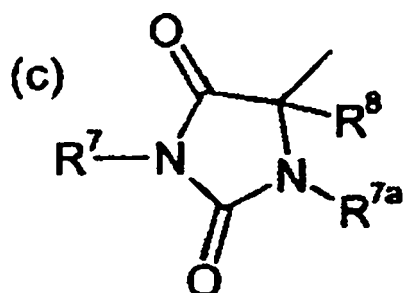
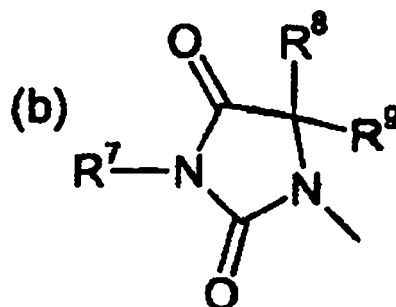
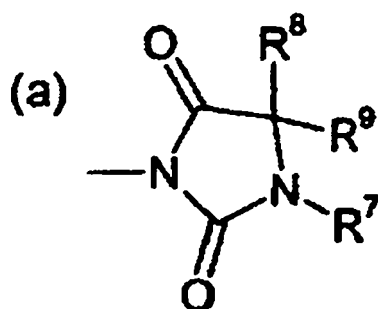
n es un número entero de 3 a 11;

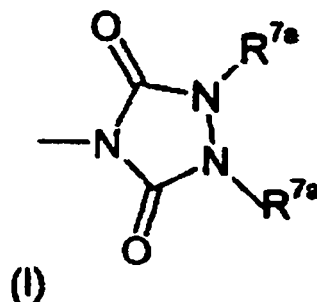
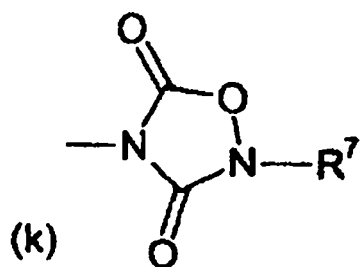
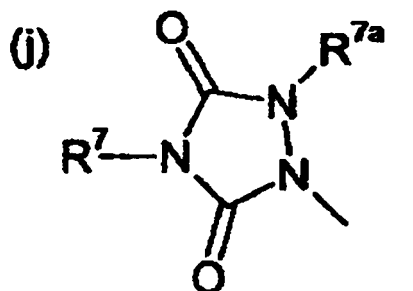
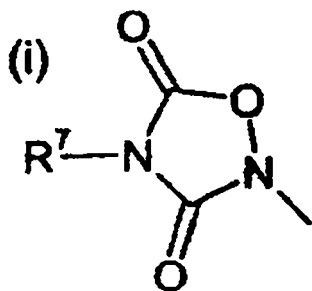
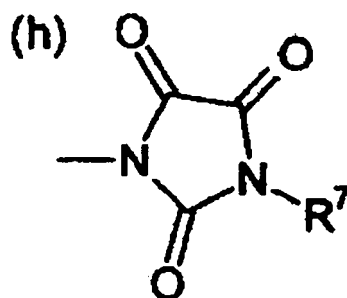
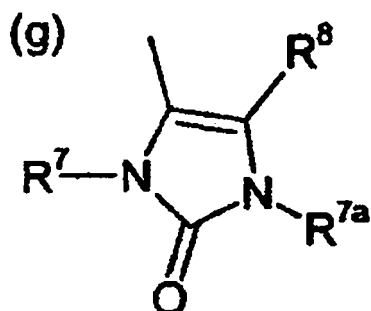
20 con la condición de que m + n es de 5 a 19;

R¹ es -X-R⁶; en el que

25 X se selecciona de -(CH₂)_p y alquenileno C₂₋₆;

R⁶ se selecciona de





R^7 y R^{7a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , $C(O)R^{7b}$, $C(O)NHR^{7b}$, fenilo, naftilo, hetarilo y fenil(alquilo C_{1-4})-, y R^7 y R^{7a} están opcionalmente sustituidos por 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(fenilo)$, $-CO_2H$ y $-CO_2(alquilo\ C_{1-4})$;

R^{7b} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, hetarilo y fenil(alquilo C_{1-4}), y R^{7b} está opcionalmente sustituido por 1 ó 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-NHC(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-SO_2(fenilo)$, $-CO_2H$, y $-CO_2(alquilo\ C_{1-4})$;

R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, hetarilo, fenil(alquilo C_{1-4})-, $-NR^{10a}SO_2R^{10}$, $-NR^{10a}C(O)NR^{10}R^{11}$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, y alquilo C_{1-6} sustituido por $-CO_2R^{10}$ o $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^{10} , R^{10a} y R^{11} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y fenil(alquilo C_{1-4})-;

p es un número entero de 0 a 6;

R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, halógeno y haloalquilo C_{1-6} ;

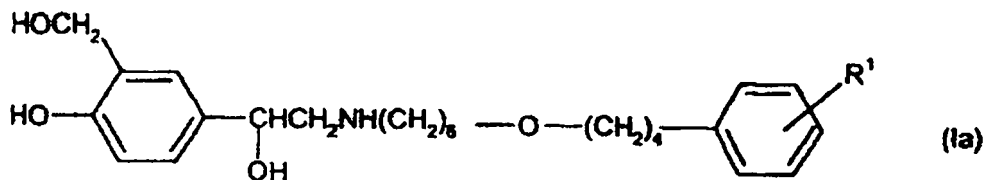
R^3 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , fenilo, halógeno, haloalquilo C_{1-6} , $-NR^7CONR^7R^{7a}$ y $-SO_2NR^aR^b$;

en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y fenil(alquilo C_{1-4}), o R^a y R^b , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que contiene nitrógeno;

y R^a y R^b están opcionalmente sustituidos cada uno por uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; y

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄ con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁴ y R⁵ no sea superior a 4.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (Ia)

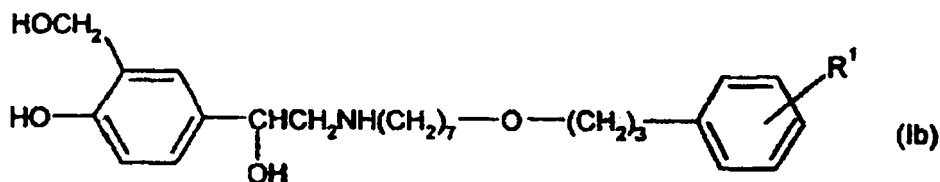


en la que

R¹ es como se define en la reivindicación 1 para la fórmula (I),

o una sal o solvato del mismo.

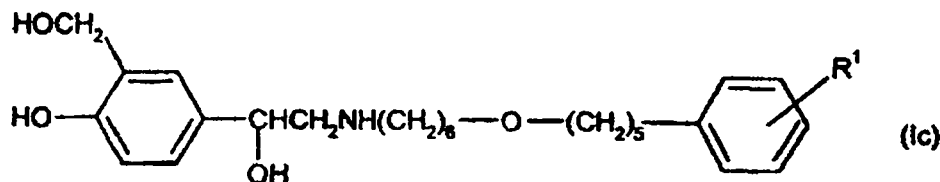
3. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (Ib)



en la que R¹ es como se define en la reivindicación 1 para la fórmula (I),

o una sal o solvato del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (Ic):



en la que R¹ es como se define anteriormente para la fórmula (I),

o una sal o solvato del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 seleccionado de:

3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(4-{[6-((2S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

3-[3-(4-{[6-((2R/S)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

2-{3-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)fenil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il}acetamida; y

N-{1-[3-(4-{[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil} amino)hexil]oxi} butil)bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il}urea;

o una sal o solvato del mismo.

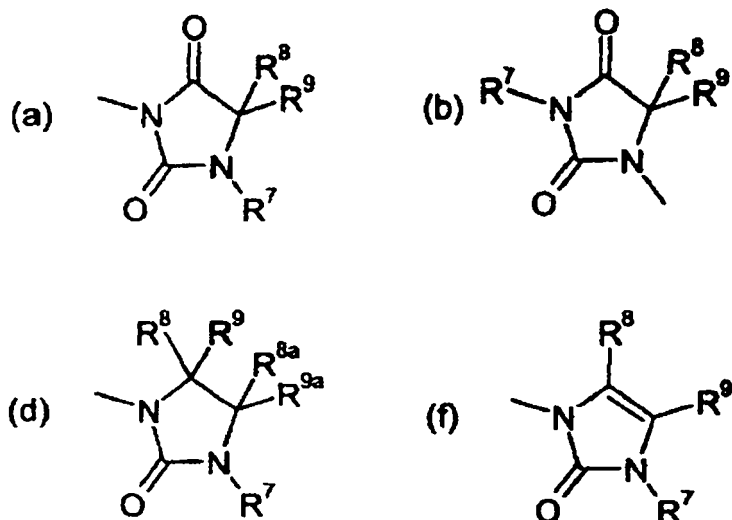
6. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 4 seleccionado de:

3-[3-(5-{[6-({(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}pentil)fenil]imidazolidin-2,4-diona

o una sal o solvato del mismo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^6 se selecciona de uno de los restos (a) - (j) como se definen en la reivindicación 1.

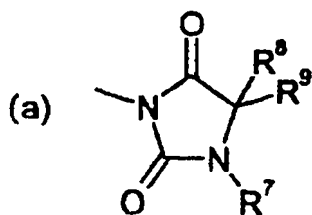
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^6 se selecciona de uno de los restos (a), (b), (d) y (f)



en los que R^7 , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son como se definen para el compuesto de fórmula (I).

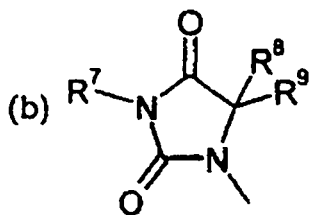
9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^7 , R^{7a} , R^8 , R^{8a} , R^9 y R^{9a} son todos hidrógeno.

10. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^6 es el grupo (a)



y R^8 representa $NHCONH_2$.

11. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^6 es el grupo (b)



y R^7 representa $-CH_2CONH_2$.

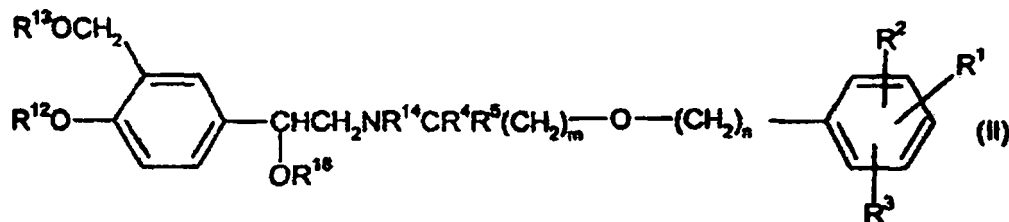
12. Un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en tratamiento médico.

13. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más componentes terapéuticos.

14. El uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de un estado clínico para el que se indica un agonista selectivo de β_2 -adrenorreceptores.

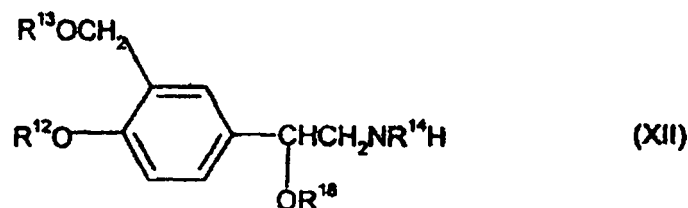
15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal o solvato del mismo, que comprende:

(a) desprotección de un producto intermedio protegido, por ejemplo, de fórmula (II):



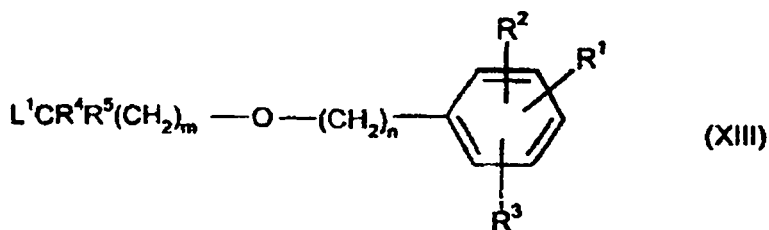
o una sal o solvato del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (I) o (Ia), y R^{12} , R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente o hidrógeno o un grupo protector a condición de que al menos uno de R^{12} , R^{13} y R^{14} sea un grupo protector, y R^{18} sea o hidrógeno o un grupo protector; o

(b) alquilación de una amina de fórmula (XII)



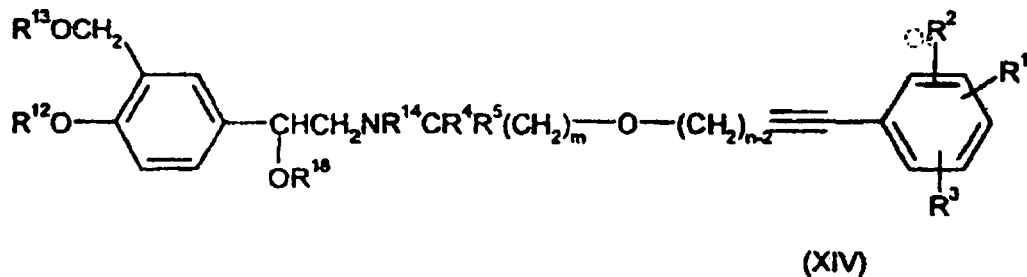
en la que R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} son cada uno independientemente o hidrógeno o un grupo protector,

con un compuesto de fórmula (XIII):



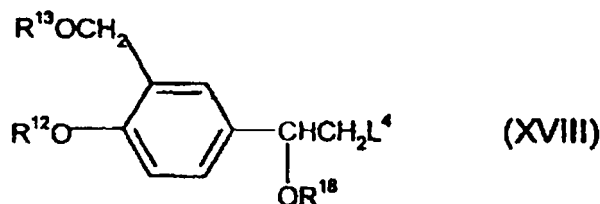
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para el compuesto de fórmula (I) o (Ia) y L^1 es un grupo saliente;

(c) reducción de un compuesto de fórmula (XIV):

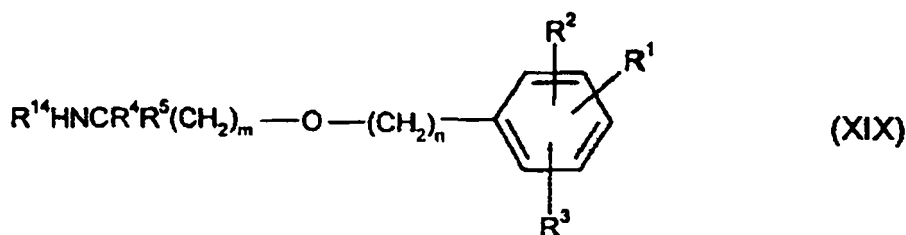


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para la fórmula (I) y R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector como se define anteriormente;

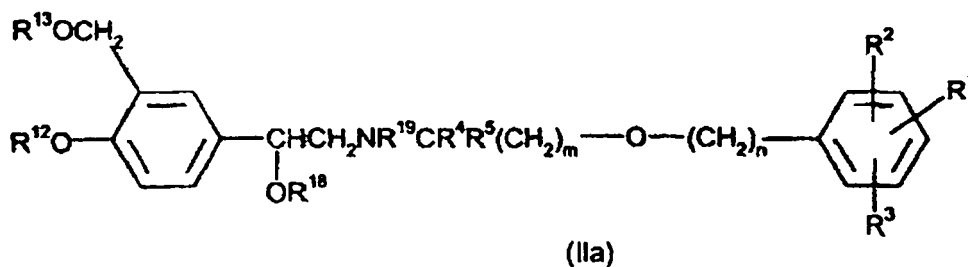
(d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII):



en la que R^{12} , R^{13} y R^{18} son como se definen anteriormente y L^4 es un grupo saliente, con una amina de fórmula (IX):



(e) eliminación de un auxiliar quiral de un compuesto de fórmula (IIa):

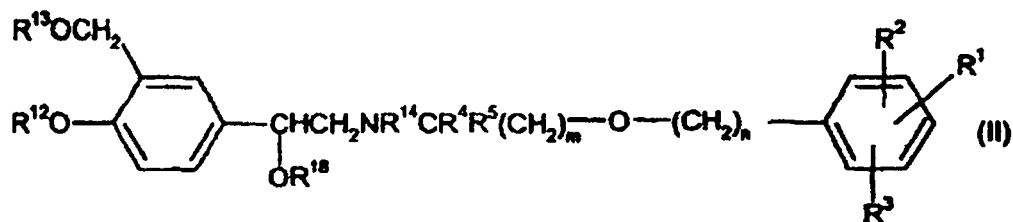


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen para la fórmula (I) y R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector como se define anteriormente y R^{19} representa un auxiliar quiral;

seguido por las siguientes etapas en cualquier orden:

- (i) eliminación opcional de cualquier grupo protector;
 - (ii) separación opcional de un enantiómero de una mezcla de enantiómeros;
 - (iii) conversión opcional del producto en una sal, solvato correspondiente,
- o derivado fisiológicamente funcional del mismo.

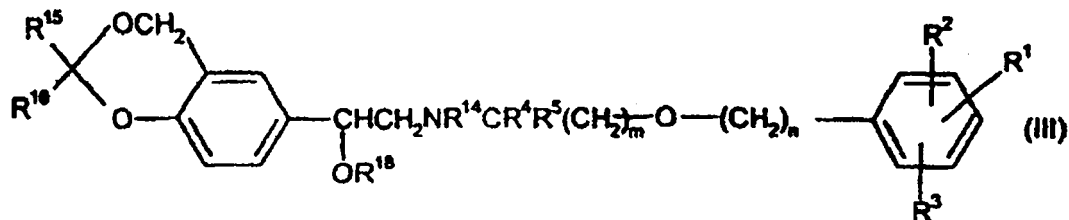
16. Un compuesto de fórmula (II)



o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen en la reivindicación 1, R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente o hidrógeno o un grupo protector seleccionado de un grupo éster, aralquilo o

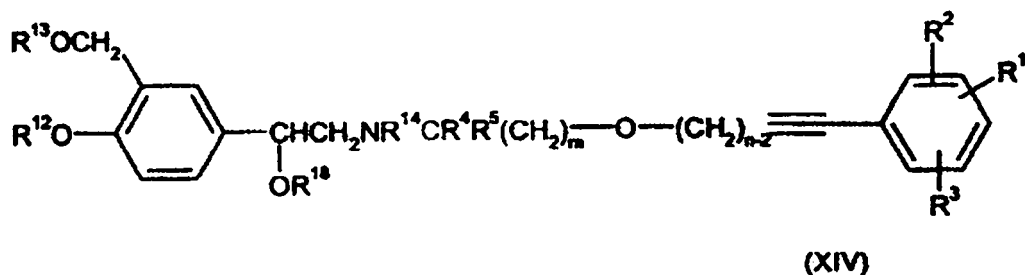
un tetrahidropirani, y R^{14} es independientemente o hidrógeno o un grupo protector seleccionado de grupos bencilo, α -metilbencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo y acilo, a condición de que al menos uno de R^{12} , R^{13} y R^{14} sea un grupo protector, y R^{18} es o hidrógeno o un grupo protector que es un grupo trialquilsililo.

17. Un compuesto de fórmula (III)



o una sal o solvato del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen en la reivindicación 1, R^{14} y R^{18} son como se definen en la reivindicación 16, y R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o arilo.

18. Un compuesto de fórmula (XIV)



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n son como se definen en la reivindicación 1 y R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{18} son como se definen en la reivindicación 16.