



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

(21) **PI 0612926-9 A2**

(22) Data de Depósito: 17/05/2006  
(43) Data da Publicação: 02/10/2012  
(RPI 2178)



(51) *Int.Cl.:*

C07C 217/10  
C07C 217/26  
C07C 233/43  
C07C 275/32  
C07D 215/26  
C07D 233/74  
A61K 31/135  
A61K 31/415  
A61K 31/47  
A61P 11/00

(54) **Título:** COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO EM UM MAMÍFERO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE DE RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO E MÉTODO DE MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE UM RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO

(30) **Prioridade Unionista:** 20/05/2005 ES P200501229

(73) **Titular(es):** LABORATORIOS ALMIRALL, S.A.

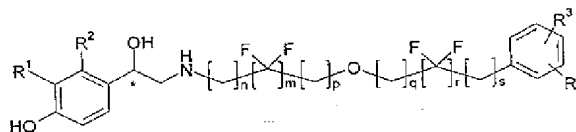
(72) **Inventor(es):** Carlos Puig Duran, Eloisa Navarro Romero, Julio Cesar Castro Palomino Laria, Maria Isabel Crespo Crespo, Silvia Gual Roig

(74) **Procurador(es):** Martinez & Moura Barreto S/S Ltda

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006004680 de 17/05/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/122788de 23/11/2006

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO DE UM MAMÍFERO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE DE RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO E MÉTODO DE MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE UM RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO. A presente invenção proporciona um composto de fórmula (I): na qual: R1 é um grupo selecionado a partir de -CH<sub>2</sub>OH, -NHC(o)H e R2 é um átomo de hidrogênio; ou R1 junto com R2 formam um grupo -NH-C(O)-CH=CH- onde o átomo de nitrogênio é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém R1 e o átomo de carbono é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém R2. R3 é selecionado a partir de hidrogênio e átomos de halogênio ou grupos selecionados a partir de -SO-R5, -SO<sub>2</sub>-R5, -NH-CO-NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, hidantoína, alquila C1-4, alcóxi C1-4 e -SO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>. R4 é selecionado a partir de átomos de hidrogênio, átomos de halogênio e grupos alquila C1-4. R5 é um grupo alquila C1-4 ou grupo cicloalquila C3-8. R6 é independentemente selecionado a partir de átomos de hidrogênio e grupos alquila C1-4, n, p e q são independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4 m e s são independentemente 0, 1, 2 ou 3 r é 0, 1 ou 2 desde que: Pelo menos um de m e r não é 0. A soma n + m + p + q + r + s é 7, 8, 9, 10, 11, 12. A soma q + r + s é 2, 3, 4, 5 ou 6 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato ou estereoisômero do mesmo.



"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO EM UM MAMÍFERO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE DE RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO E MÉTODO DE MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE UM RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO"

5 Campo da Invenção

A presente invenção está direcionada a novos agonistas de receptores  $\beta 2$  adrenérgicos. A presente invenção está também direcionada às composições farmacêuticas que compreende os referidos compostos, métodos de uso dos referidos compostos para

10 tratar doenças associadas com a atividade do receptor  $\beta 2$  adrenérgico, e processos e intermediários úteis para a preparação dos referidos compostos.

Antecedentes da Invenção

Agonistas de receptores  $\beta 2$  adrenérgicos são

15 réconhecidos como drogas eficazes para o tratamento das doenças pulmonares tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (incluindo bronquite crônica e enfisema). Os agonistas de receptores  $\beta 2$  adrenérgicos são também úteis para o tratamento de trabalho de parto prematuro, glaucoma e são potencialmente úteis

20 para o tratamento de desordens neurológicas e desordens cardíacas.

Apesar do sucesso que foi alcançado com determinados agonistas de receptores  $\beta 2$  adrenérgicos, os agentes atuais possuem menos do que a potência, seletividade, instalação e/ou a

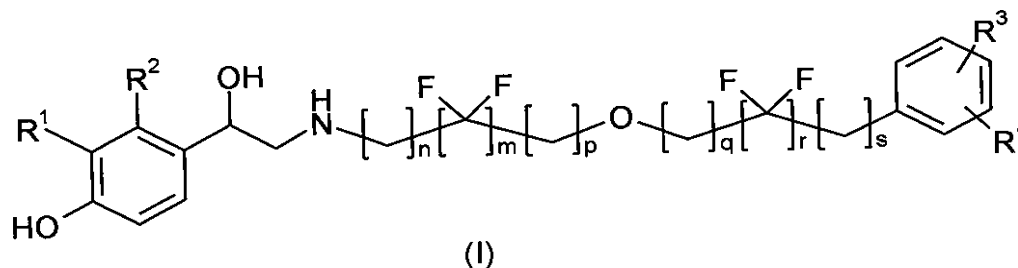
25 duração da ação desejáveis. Assim, há uma necessidade para agonistas de receptores  $\beta 2$  adrenérgicos adicionais dotados de propriedades aprimoradas. Os agentes preferidos podem ser dotados, dentre outras propriedades, de potência, seletividade, início de ação aprimorados, e margens de segurança aprimoradas,

30 janela terapêutica e/ou duração de ação aprimorados.

## Sumário da Invenção

A presente invenção proporciona compostos que são dotados de atividade de agonista de receptor  $\beta_2$  adrenérgico. Assim, é proporcionado um composto da invenção que é um composto

5 de fórmula (I):



Onde:

- $R^1$  é um grupo selecionado a partir de  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHC(O)H}$  e
- $R^2$  é um átomo de hidrogênio; ou
- $R^1$  junto com  $R^2$  formam um grupo  $-\text{NH}-\text{C(O)}-\text{CH}=\text{CH}-$  onde o átomo de nitrogênio é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém  $R^1$  e o átomo de carbono é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém  $R^2$
- $R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio e átomos de halogênio ou grupos selecionados a partir de  $-\text{SO}-R^5$ ,  $-\text{SO}_2-R^5$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ , hidantoína, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , alcóxi  $\text{C}_{1-4}$  e  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$
- $R^4$  é selecionado a partir de átomos de hidrogênio, átomos de halogênio e grupos alquila  $\text{C}_{1-4}$
- $R^5$  é um grupo alquila  $\text{C}_{1-4}$  ou grupo cicloalquila  $\text{C}_{3-8}$
- $R^6$  é independentemente selecionado a partir de átomos de hidrogênio e grupos alquila  $\text{C}_{1-4}$ ,
- $n$ ,  $p$  e  $q$  são independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4
- $m$  e  $s$  são independentemente 0, 1, 2 ou 3

- $r$  é 0, 1 ou 2

Desde que:

- Pelo menos um de  $m$  e  $r$  não é 0
- A soma  $n + m + p + q + r + s$  é 7, 8, 9, 10, 11, 12

5 ou 13

- A soma  $q + r + s$  é 2, 3, 4, 5 ou 6

Ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato ou estereoisômero do mesmo.

10 A presente invenção proporciona também uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável. A presente invenção adicionalmente proporciona combinações que compreendem um composto da invenção e um ou mais outros agentes terapêuticos e composições farmacêuticas que compreendem as referidas

15 combinações.

A presente invenção proporciona também um método de tratamento de uma doença ou condição associada com a atividade de receptor  $\beta_2$  adrenérgico (por exemplo, uma doença pulmonar tal como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, trabalho de pré-

20 parto, glaucoma, uma desordem neurológica, uma desordem cardíaca, ou inflamação) em um mamífero, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção junto com um ou mais outros agentes terapêuticos.

25 Em aspectos distintos e separados, a presente invenção proporciona também processos sintéticos e intermediários aqui descritos, os quais são úteis para a preparação dos compostos da presente invenção.

A presente invenção proporciona também um composto

30 da invenção como descrito aqui para uso em uma terapia médica,

assim como o uso do composto da presente invenção na fabricação de uma formulação ou medicamento para o tratamento de uma doença ou condição associada à atividade de receptor  $\beta 2$  adrenérgico (por exemplo, uma doença pulmonar, tal como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, trabalho de pré-parto, glaucoma, uma desordem neurológica, uma desordem cardíaca ou uma inflamação) em um mamífero.

#### Descrição Detalhada da Invenção

Quando se descreve os compostos, as composições e os métodos da presente invenção, os termos a seguir apresentam os significados a seguir, a não ser que indicado o contrário.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade suficiente para efetuar tratamento quando administrado a um paciente em necessidade do mesmo.

O termo "tratamento" como usado aqui se refere ao tratamento de uma doença ou condição médica em um paciente humano que inclui:

(a) evitar que a doença ou condição médica ocorra, isto é, tratamento profilático do paciente;

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

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

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

A frase "doença ou condição médica associada com atividade de receptor  $\beta 2$  adrenérgico" inclui todos os estados mórbidos e/ou condições que são agora conhecidas, ou que são

J)  
Ⓟ

encontradas no futuro, estando associadas à atividade de receptor  $\beta_2$  adrenérgico. Os referidos estados incluem, mas não são limitados a, doenças pulmonares, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (incluindo bronquite crônica e enfisema),  
5 assim como desordens neurológicas e desordens cardíacas. A atividade de receptor  $\beta_2$  adrenérgico é também conhecida por estar associada com o trabalho de pré-parto (ver publicação de pedido de patente internacional de número WO 98/09632), glaucoma e alguns tipos de inflamação (ver publicação de pedido de patente  
10 internacional de número EP 1 078 629).

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" se refere a um sal preparado a partir de uma base ou ácido que é aceitável para a administração a um paciente, tal como um mamífero. Os referidos sais podem ser derivados a partir de bases inorgânicas  
15 ou orgânicas farmacêuticamente aceitáveis e a partir de ácidos inorgânicos ou inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis.

Os sais derivados dos ácidos farmacêuticamente aceitáveis incluem ácidos acético, benzenosulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etanosulfônico, fumárico, glucônico,  
20 glutâmico, hidrobromico, hidrocloretrico, láctico, maleico, malico, mandelico, metanosulfônico, mûcico, nítrico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfônico, ácido xinafóico (1-hidroxi-2-naftóico) e semelhante. Particularmente preferido são os sais derivados de ácido  
25 fumárico, hidrobromico, hidrocloretrico, acético, sulfúrico, metanosulfônico, xinafóico, e tartárico.

Os sais derivados das bases inorgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrica, ferrosa, lítio, magnésio, mangânico,  
30 manganoso, potássio, sódio, zinco e semelhante. Os sais

particularmente preferidos são os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio e de sódio.

Os sais derivados das bases orgânicas farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias e semelhante, tais como arginina, 5 betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, 10 lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliamina resinas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e semelhante.

O termo "solvato" se refere a um complexo ou agregado formado por uma ou mais moléculas de um soluto, isto é, 15 um composto da invenção ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e uma ou mais moléculas de um solvente. Os referidos solvatos são tipicamente sólidos cristalinos dotados de uma proporção molar substancialmente fixa de soluto e solvente. Solventes representativos incluem apenas como exemplo, água, 20 metanol, etanol, isopropanol, ácido acético e semelhante. Quando o solvente é água, o solvato formado é um hidrato.

Será observado que o termo "ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato de estereoisômero do mesmo" pretende incluir todas as permutações de sais, solvatos e 25 estereoisômeros, tais como os solvatos de um sal farmacêuticamente aceitável de um estereoisômero de um composto de fórmula (I).

O termo "grupo de amino proteção" se refere a um grupo de proteção adequado para evitar reações indesejadas em um 30 amino nitrogênio. Grupos de amino proteção representativos

incluem, mas não são limitados a, os grupos fórmula, acila por exemplo, os grupos alcanoíla, tais como acetila; os grupos alcóxicarbonila, tais como tedc-butóxicarbonila (Boc); os grupos arilmetóxicarbonila, tais como benzilóxicarbonila (Cbz) e 9-fluorenilmetóxicarbonila (Fmoc); os grupos arilmetila, tais como benzila (Bn), tritila (Tr), e 1,1-di-(4'-metóxifenil)metila; grupos silila, tais como trimetilsilila (TMS) e terc-butildimetilsilila (TBS); e semelhante.

O termo "grupo de proteção hidróxi" se refere a um grupo de proteção adequado para evitar as reações indesejadas em um grupo hidróxi. Grupos de proteção hidróxi representativos incluem, mas não são limitados a, grupos alquila, tais como metila, etila e terc-butila; grupos acila, por exemplo, os grupos alcanoíla, tal como acetila; grupos arilmetila, tais como benzila (Bn), p-metóxibenzila (PMB), 9-fluorenilmetila (Fm), e difenilmetila (benzidril, DPM); grupos silila, tais como trimetilsilila (TMS) e terc-butildimetilsilila (TBS); e semelhante.

Os compostos da presente invenção contêm pelo menos um centro quiral. Assim, a presente invenção inclui misturas racêmicas, enantiômeros, e misturas enriquecidas em um ou mais estereoisômeros. O âmbito da presente invenção como descrita e reivindicada engloba as formas racêmicas dos compostos assim como os enantiômeros individuais, diastereômeros e misturas enriquecidas de estereoisômeros.

Em uma modalidade, os compostos da presente invenção apresentam pelo menos um de m e r com um valor de 1.

Em uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam a soma de m + r com um valor de 1.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da

54  
P

presente invenção apresentam a soma de  $n + m + p + q + r + s$  com um valor de 8, 9 ou 10.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam a soma de  $q + r + s$  com um valor de  
5 2, 3 ou 4.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam  $s$  com um valor de 0 ou 1.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam a soma de  $n + p$  com um valor de 4, 5  
10 ou 6.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam a soma de  $q + s$  com um valor de 1, 2, 3 ou 4.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam  $R^3$  selecionado a partir de um grupo  
15 que consiste em um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo metila.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam  $R^3$  selecionado a partir de um grupo  
20 que consiste em átomo de cloro ou flúor.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam  $R^3$  sendo um grupo metila.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam  $R^4$  sendo um átomo de hidrogênio.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam  $R^4$  sendo um átomo de cloro.  
25

Em ainda uma outra modalidade, os compostos da presente invenção apresentam  $m$  e  $s$  com um valor de 0,  $r$  e  $q$  com um valor de 1, a soma de  $n$  e  $p$  com um valor de 6 e  $R^5$  e  $R^6$  sendo  
30 ambos átomos de hidrogênio.

De interesse particular são os compostos:

- (*R,S*)-4-(2-([6-(2,2-Diflúor-4-fenilbutóxi)hexil]amino)-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol
- (*R,S*)-4-(2-([6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino)-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol
- 5 (R,S)-4-(2-([4,4-Diflúor-6-(4-fenilbutóxi)hexil]amino)-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol
- (R,S)-4-(2-([6-(4,4-Diflúor-4-fenilbutóxi)hexil]amino)-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol
- 10 (R,S)-5-(2-([6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino)-1-hidróxi-etil)-8-hidróxiquinolin-2(1*H*)-ona
- (*R,S*)-4-[2-([6-[2,2-Diflúor-2-(3-metilfenil)etóxi]hexil]amino)-1-hidróxi-etil]-2-(hidróximetil)fenol
- 15 (R,S)-4-((1*R*)-2-([6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino)-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol
- (*R,S*)-2-(Hidróximetil)-4-(1-hidróxi-2-([4,4,5,5-tetraflúor-6-(3-fenilpropóxi)hexil]amino)etil)fenol
- 20 (R,S)-[5-(2-([6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino)-1-hidróxi-etil)-2-hidróxifenil]formamida
- (*R,S*)-4-[2-([6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-diflúoretóxi]hexil]amino)-1-hidróxi-etil]-2-(hidróximetil)fenol
- (*R,S*)-*N*-[3-(1,1-Diflúor-2-([6-([2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-
- 25 (hidróximetil)fenil]etil]amino)hexil]óxi)etil)fenil]ureia
- (*R,S*)-3-[3-(1,1-diflúor-2-([6-([2-hidróxi-2-[4-hidróxi-3-(hidróximetil)fenil]etil]amino)hexil]óxi)etil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

16  
D

(R,S)-4-[2-({6-[2,2-diflúor-2-(3-metóxifenil)etóxi]hexil}amino)-1-hidróxi-  
etil]-2-(hidróximetil)fenol

5 5-((1R)-2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-  
etil)-8-hidróxi-quinolin-2(1H)-one

4-((1R)-2-{[4,4-Diflúor-6-(4-fenilbutóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-  
etil)-2-(hidróximetil)fenol

10 (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-Diflúor-3-fenilpropóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-  
etil)-2-(hidróximetil)fenol

(R)-4-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)-4,4-diflúorhexil]amino}-1-hidróxi-  
etil)-2-(hidróximetil)fenol

Hidrolcoreto de (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-diflúor-3-fenilpropóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-  
etil)-2-(hidróximetil)fenol

15 E os sais farmacêuticamente aceitáveis e solvatos dos mesmos.

A presente invenção compreende ainda as composições farmacêuticas que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido aqui acima e um veículo  
20 farmacêuticamente aceitável.

Em uma modalidade da presente invenção, a composição farmacêutica adicionalmente compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais outros agentes terapêuticos.

25 É também uma modalidade da presente invenção que a composição farmacêutica seja formulada para a administração por inalação.

Os compostos da presente invenção como aqui acima definidos podem também ser combinados com um ou mais outros  
30 agentes terapêuticos, em particular uma ou mais drogas

selecionadas a partir do grupo que consiste em corticosteróides, agentes anticolinérgicos e inibidores de PDE4.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a combinação compreende um composto de fórmula (I) como aqui acima  
5 definido e uma droga selecionada a partir do grupo que consiste em propionato de fluticasona, éster S-flúormetila de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-17 $\alpha$ -[-(2-furanilcarbonil)óxi]-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotiólico, e éster S-(2-oxo-tetraidro-furan-3S-il) de ácido 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diflúor-11 $\beta$ -hidróxi-16 $\alpha$ -  
10 metil-3-oxo-17.alfa.-propionilóxi-androsta-1,4-dieno-17 $\beta$ -carbotiólico.

A presente invenção está também direcionada a um método de tratamento de uma doença ou condição em um mamífero associada com atividade de receptor  $\beta$ 2 adrenérgico; o método  
15 compreendendo administrar ao mamífero, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um agonista de receptor  $\beta$ 2 adrenérgico de acordo com a presente invenção. É de relevância particular o método aplicado ao tratamento de uma doença ou condição que é uma doença  
20 pulmonar, preferivelmente asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

O método de tratamento de uma doença pode também ser aplicado dentro do âmbito da presente invenção ao tratamento de uma doença ou condição selecionada a partir do grupo que consiste  
25 em um trabalho de parto prematuro, glaucoma, desordens neurológicas, desordens cardíacas, e inflamação.

#### Procedimentos Sintéticos Gerais

Os compostos da presente invenção podem ser preparados usando os métodos e procedimentos aqui descritos, ou

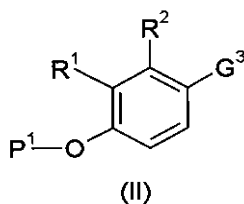
18  
8

usando métodos e procedimentos similares. Será observado que onde condições de processo típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempos, proporções molares de reagentes, solventes, pressões, etc.) são dadas, outras condições de processos podem também ser usadas a não ser que determinado o contrário. Condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares, mas as referidas condições podem ser determinadas por aqueles versados na técnica por procedimentos de otimização de rotina.

10                   Adicionalmente, como será aparente daqueles versados na técnica, grupos de proteção convencionais podem ser necessários para evitar que determinados grupos funcionais sofram reações indesejadas. A escolha de um grupo de proteção adequado para um grupo funcional particular, assim como condições  
15 adequadas para a proteção e desproteção, são também bem conhecidas na técnica. Por exemplo, numerosos grupos de proteção e a introdução e remoção dos mesmos, são descritos em T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley, New York, 1999, e nas referências citadas  
20 no mesmo.

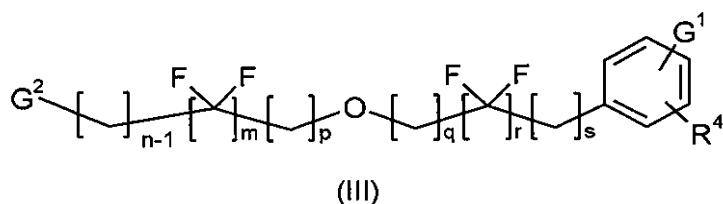
Processos para a preparação dos compostos da presente invenção são proporcionados como modalidades adicionais da presente invenção e são ilustrados pelos procedimentos abaixo.

Em geral, os compostos de fórmula (I) são obtidos ao  
25 se reagir um composto de fórmula (II):



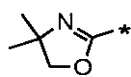
Onde R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos aqui acima, p<sup>1</sup> é um

grupo de proteção hidróxi convencional tal como grupo benzila;  
com um composto de fórmula (III):



Onde n, m, p, q e r são como definidos aqui acima e

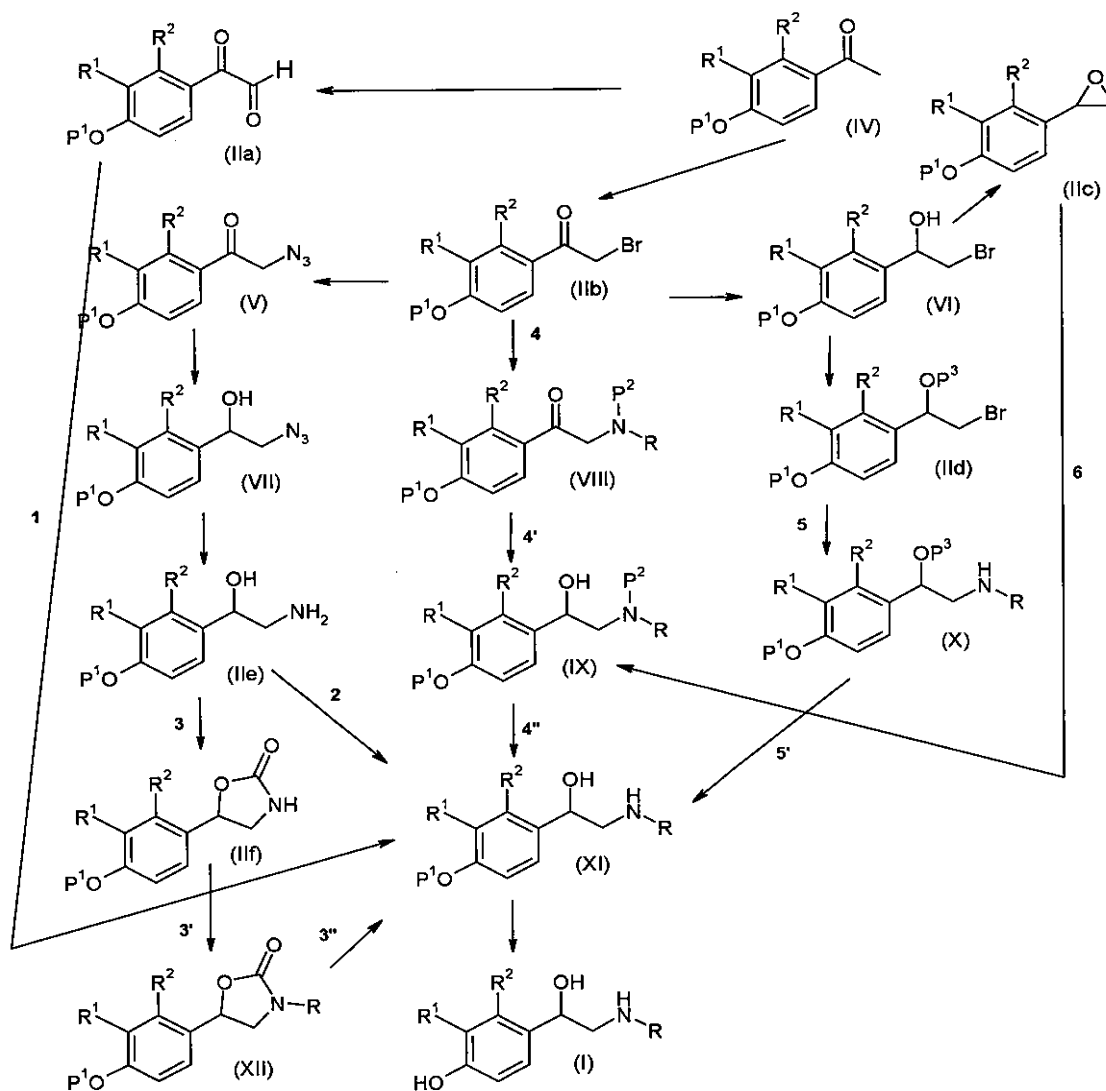
5 G<sup>1</sup> é um grupo selecionado a partir de:



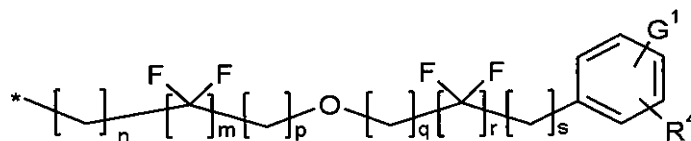
, átomos de hidrogênio ou halogênio, ou  
grupos selecionados a partir de alquila C<sub>1-4</sub>, alcóxi C<sub>1-4</sub>, S-R<sup>5</sup>,  
SO-R<sup>5</sup> e SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> onde R<sup>5</sup> é alquila C<sub>1-4</sub> e cicloalquila C<sub>3-6</sub> e R<sup>4</sup> é  
selecionado a partir de átomo de hidrogênio, átomos de halogênio  
10 e grupos alquila C<sub>1-4</sub>.

A natureza dos grupos de reação G<sup>3</sup> e G<sup>2</sup> depende da  
reação de acoplamento que é empregada para se obter os compostos  
de fórmula (I). As diferentes reações de acoplamento entre o  
composto (II) (a fração feniletanolamina) e o composto  
15 correspondente (III) (a fração fluorada) são resumidos no esquema  
1 e descritas abaixo.

Esquema 1



Onde R representa um grupo de fórmula:



Em um primeiro fenilglioxal alternativo de fórmula 5 (IIa) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (II) onde  $G^3$  é um grupo  $-\text{CO}-\text{CHO}$ ) pode reagir com um composto de fórmula (IIIf) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) para proporcionar, em uma etapa de alquilação redutiva, intermediários de fórmula (XI). A referida etapa pode ser alcançada em uma variedade de solventes, tais como

21  
P

tetrahidrofurano, álcoois como metanol, etanol ou álcool isopropílico, assim como a mistura de solventes tais como metanol/tetrahidrofurano ou dimetilsulfóxido/metanol, a faixa de temperatura estando entre 5°C e 100°C; mais especificamente entre 5 15°C e 70°C. O agente de redução pode ser um hidreto tal como borohidreto de sódio ou cianoborohidreto de sódio assim como hidrogênio mais um catalisador de hidrogenação tal como paládio em carbono.

Em uma segunda modalidade alternativa, os aminoálcoois 10 de fórmula (IIe) (correspondendo a um composto geral de fórmula (II) onde  $G^3$  é um grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) pode reagir com um composto aldeído de fórmula (IIIc) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CHO}$ ) para proporcionar, em um processo de alquilação redutiva, os mesmos 15 intermediários de fórmula (XI). A referida etapa é realizada sob condições similares e com os solventes como anteriormente descritos.

Em uma terceira alternativa, os compostos de fórmula (IIe) (correspondendo a um composto geral de fórmula (II) onde  $G^3$  20 é um grupo  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) são convertidos em derivados de oxazolidinonas correspondentes de fórmula (IIIf) (correspondendo a um composto geral de fórmula (II) onde  $G^3$  é um grupo oxazolidinona) por meio de um reagente de carbonilação tal como biscarbonildiimidazola ou um processo de duas etapas envolvendo 25 primeiro um tratamento com diterbutildicarbonato para proporcionar o derivado N-BOC correspondente e a ciclização correspondente com uma base tal como hidreto de sódio. As oxazolidinonas resultantes de fórmula (IIIf) podem reagir com um agente de alquilação de fórmula (IIIId) ou (IIIb) (correspondendo 30 a um composto geral de fórmula (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2\text{Br}$  ou

22  
P

um grupo  $-CH_2OMs$  (Ms representando um grupo mesilato)) na presença de uma base tal como hidreto de sódio para proporcionar intermediários de fórmula (XII). A hidrólise subsequente de uma fração oxazolidinona por meio de um reagente básico tal como

5 hidróxido alcalino ou alcóxido tal como trimetilsilanolato de potássio produz o composto de fórmula (XI) (correspondendo a um composto geral de fórmula (II) onde  $G^2$  é um  $-CH(OH)-CH_2-NH-R$ ).

Em uma quarta alternativa, os brometos fenacila de fórmula (IIb) (onde  $G^3$  é um grupo  $-CO-CH_2-Br$ ) pode reagir com

10 aminas protegidas de fórmula (IIIe) (correspondendo a um composto geral de fórmula (II) onde  $G^2$  é um  $-CH_2-NH-P^2$ ,  $P^2$  sendo um grupo de proteção amina convencional tal como um grupo benzila), para proporcionar cetoaminas de fórmula (VIII). O referido processo pode ser realizado em diversos solventes tais como

15 tetrahidrofurano ou diclorometano na presença de um lavador ácido tal como uma amina terciária como trietilamina, e em temperaturas entre  $5^\circ C$  e  $60^\circ C$ . Os compostos de fórmula (VIII) podem então ser reduzidos para produzir os aminoálcoois de fórmula (IX). A referida etapa pode ser alcançada em uma variedade de solventes,

20 tais como tetrahidrofurano, álcoois como metanol, etanol ou álcool isopropílico, assim como a mistura de solventes tais como metanol/tetrahidrofurano ou dimetilsulfóxido/metanol, a faixa de temperatura estando entre  $5^\circ C$  e  $100^\circ C$ ; mais especificamente entre  $15^\circ C$  e  $70^\circ C$ . O agente de redução pode ser um hidreto tal como

25 borohidreto de sódio ou cianoborohidreto de sódio assim como hidrogênio mais um catalisador de hidrogenação tal como paládio em carbono. Finalmente, o grupo de proteção - em geral sendo um grupo benzila - pode ser removido por meio de hidrogenação com o mesmo catalisador e condições acima descritas para produzir os

30 compostos de fórmula (XI).

Em uma quinta alternativa, bromohidrinias protegidas de fórmula (IIId) onde  $G^3$  é um grupo  $-\text{CH}(\text{OP}^3)-\text{CH}_2-\text{Br}$  ( $P^3$  sendo um grupo de proteção hidróxi convencional tal como éter silila)) pode alquilar aminas primárias de fórmula (IIIIf) (correspondendo a um composto geral de fórmula (III) onde  $G^2$  é um  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ), para proporcionar intermediários de fórmula (X). A referida reação é realizada na presença de um lavador ácido tal como uma amina terciária ou bicarbonato de sódio ou também sem solvente, em uma faixa de temperaturas entre  $60^\circ\text{C}$  e  $140^\circ\text{C}$ . a remoção do grupo de proteção PG, em geral sendo um éter silila, é alcançada por meio de um anion de flúor, por exemplo, na forma de um sal de amônia quaternária tal como fluoreto de tetrabutilamônia, para proporcionar os intermediários de fórmula (XI).

Em uma sexta alternativa, epóxidos de fórmula (IIc) (correspondendo a um composto geral de fórmula (II) onde  $G^3$  é um grupo oxirano) pode também reagir com aminas protegidas de fórmula (IIIe) (correspondendo a um composto geral de fórmula (III) onde  $G^2$  é um  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{P}^2$ ,  $P^2$  sendo um grupo de proteção amina convencional tal como um grupo benzila), para proporcionar intermediários de fórmula (IX). O referido processo pode ser realizado em diversos solventes tais como álcoois, tetrahidrofurano ou sem solventes de forma alguma, em uma faixa de temperaturas entre  $20^\circ\text{C}$  e  $140^\circ\text{C}$ .

Como uma etapa final, os compostos de fórmula (XI) são desprotegidos para os compostos alvos de fórmula (I) por métodos convencionais. Quando o grupo de proteção  $P_1$  é um grupo benzila, a debenzilação é realizada com hidrogênio e um catalisador de hidrogenação tal como paládio em carbono. A referida etapa é alcançada usando uma variedade de solventes tais como álcoois, tetrahidrofurano ou misturas dos mesmos, e em meio neutro ou

24  
P

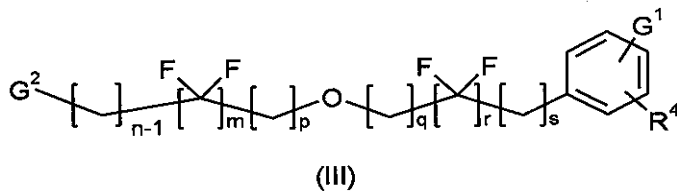
relativamente ácido. A pressão de hidrogênio se encontra entre  $6,90 \cdot 10^4$  Pa e  $2,76 \cdot 10^5$  Pa e a temperatura entre 10°C e 30°C.

Os intermediários de formulas (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) e (IIIf) podem ser obtidos por métodos bem conhecidos na literatura, partindo de fenilgloxais de fórmula (IIa) ou dos hidratos correspondentes preparados a partir de acetofenonas correspondentes de fórmula (IV) (ver, por exemplo, EP 85166454, exemplo 2; patente U.S. No. 4.753.962 descrição 54 ou GB 1247370, exemplo 1).

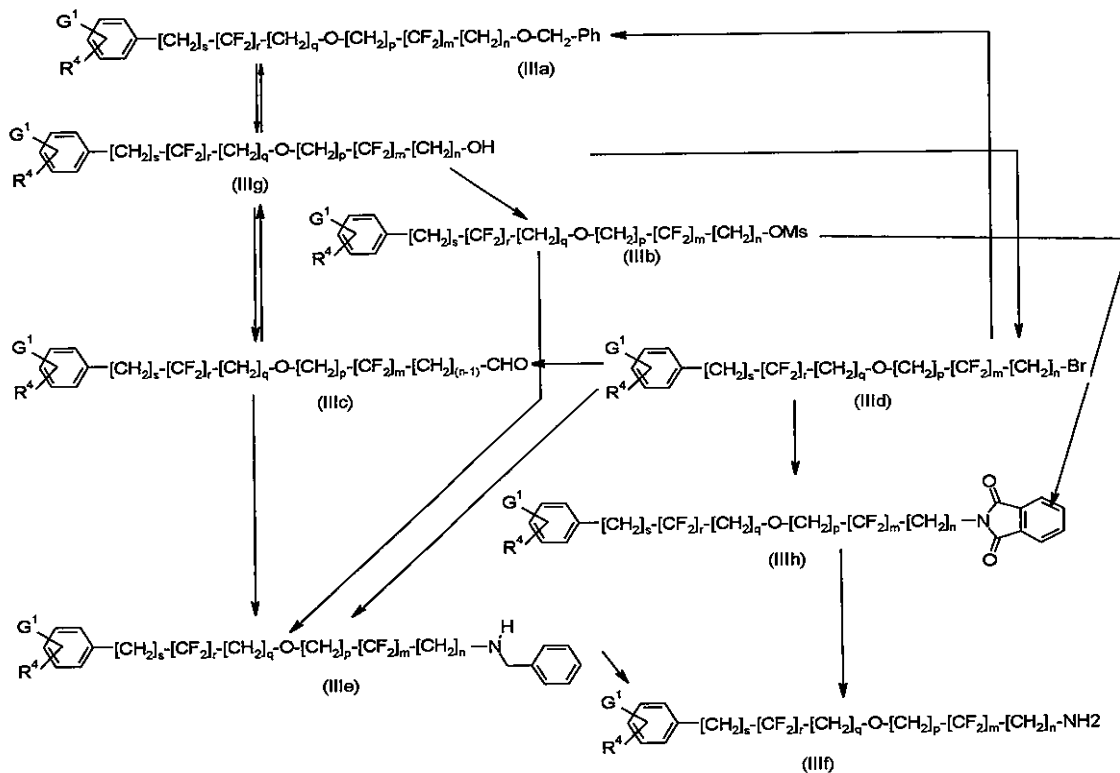
10 Por exemplo, as feniletanolaminas de fórmula (IIe) podem ser obtidas pelos métodos a seguir descritos em J. Med. Chem., 1976, 19(9), 1138, composto 19; DE 2461861, exemplo 24. Os brometos de fenacila de fórmula (IIb) podem ser obtidos seguindo os métodos descritos em Chem. Pharm. Bull., 1977, 25(6), 1368, composto II; J. Med. Chem., 1974, 17(1), 49; EP 85166454, exemplo 1). As bromohidrinhas protegidas de fórmula (IIId) podem ser obtidas seguindo os métodos descritos em U.S. No. 2004059116, exemplo 9C, WO 2004/011416 exemplo 2 e WO 2004/016578 Exemplo 1ii. Os oxiranos de fórmula (IIc) podem ser obtidos seguindo os métodos descritos em WO 01036375, preparação 12; J. Med. Chem., 20 1974, 17(1), 55).

Muitos dos referidos intermediários podem também existir em uma forma enantiomericamente pura (ver, por exemplo, Organic Process Research & Development 1998, 2, 96; Tetrahedron Lett., 1994, 35(50), 9375; WO 02070490 exemplo 1/X; EP 0147719).

Como foi explicado anteriormente, a natureza do grupo G2 nos compostos de fórmula (III) depende da reação de acoplamento seguida para se obter os compostos (I) da presente invenção. O esquema 2 ilustra a interconversão dos compostos de 30 fórmula (III) dotados de diferentes grupos G2.



Esquema 2



A hidrogenação dos compostos de fórmula (IIIa) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2\text{-OBz}$ ) rende álcoois de fórmula (IIIg) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2\text{H}$ ). A reação pode ser realizada com um catalisador tal como paládio em carvão ou dióxido de platina, em um solvente tal como etanol, metanol, acetato de etila, ou dimetilformamida, a uma temperatura de temperatura ambiente a  $70^\circ\text{C}$ , e a uma pressão de  $1,38 \cdot 10^5$  Pa a  $2,76 \cdot 10^5$  Pa.

Álcoois de fórmula (IIIg) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ) pode reagir com

brometo de benzila ou cloreto de benzila para proporcionar compostos de fórmula (IIIa) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OBz$ ). A reação pode ser realizada na presença de uma base de transferência de catalisador tal como brometo de tetrabutil amônia, com um solvente tal como água, dimetilformamida, dietilsulfóxido ou éter dimetílico de dietileno glicol, e a uma temperatura de  $20^\circ C$  a  $100^\circ C$ .

Derivados de bromo de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2Br$ ) podem ser obtidos a partir de álcoois de fórmula (IIIg) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2OH$ ) pela reação com brometo de lítio, tribrometo de fósforo, ácido hidrobromico, tetrabrometo de carbono ou brometo de tionila, opcionalmente com um catalisador tal como trifenilfosfina, com um solvente tal como piridina, benzeno, tolueno, cloreto de metileno, clorofórmio, acetonitrila, éter etílico, tetrahidrofurano ou acetona, e a uma temperatura de  $0^\circ C$  ao ponto de ebulição do solvente.

Os compostos de fórmula (IIIa) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OBz$ ) pode também ser obtido a partir de derivados de bromo de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2Br$ ) e álcool benzílico. A reação pode ser realizada seguindo os mesmos procedimentos experimentais descritos para a reação dos álcoois de fórmula (IIIg) e brometo de benzila ou cloreto de benzila.

Álcoois de fórmula (IIIg) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2OH$ ) podem ser convertido em compostos de fórmula (IIIb) (correspondendo aos

compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OMs$ ) por reação com cloreto de metanosulfonila, na presença de uma base tal como trietilamina, diisopropiletilamina ou piridina, com um solvente tal como cloreto de metileno, clorofórmio ou tetrahidrofurano, e a uma temperatura de  $0^\circ C$  ao ponto de ebulição do solvente.

A oxidação dos derivados de bromo de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-Br$ ) com um oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina, N-óxido de 2-dimetilamino-N,N-dimetilanilina, N-óxido de piridina ou N-óxido de trimetilamina proporciona compostos de fórmula (IIIc) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-COH$ ). A reação é realizada em um solvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Os aldeídos de fórmula (IIIc) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-COH$ ) podem também ser obtidos por oxidação dos álcoois de fórmula (IIIg) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OH$ ) por reação com trióxido de cromo, dióxido de manganês, dicromato de potássio, clorocromato de piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de  $-78^\circ C$  a  $130^\circ C$ .

Álcoois de fórmula (IIIg) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2OH$ ) podem também ser sintetizados por redução de aldeídos de fórmula (IIIc) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um

28  
D

grupo -COH). A reação pode ser realizada com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura  
5 de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Os derivados de bromo de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-Br$ ) e os compostos de fórmula (IIIb) correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OMs$ )  
10 podem reagir com ftalimida de potássio para proporcionar os compostos de fórmula (XIV). A reação pode ser realizada em um solvente tal como dimetilformamida, acetonitrila ou tetraidrofurano, opcionalmente com um catalisador tal como brometo de (n-hexadecil)tri-n-butilfosfônio, e a temperatura a  
15 partir de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

A reação dos compostos de fórmula (IIIh) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo ftalimidometil) com hidrazina em um solvente tal como metanol, etanol, álcool isopropílico ou tetrahidrofurano, e a uma  
20 temperatura de 50°C a 90°C, proporciona aminas de fórmula (IIIIf) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-NH_2$ ).

Aminas de fórmula (IIIIf) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2NH_2$ ) podem ser  
25 obtidas por alquilação de benzil amina com derivados de bromo de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-Br$ ) ou com compostos de fórmula (IIIb) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2OMs$ ), seguido por um processo de debenzilação.

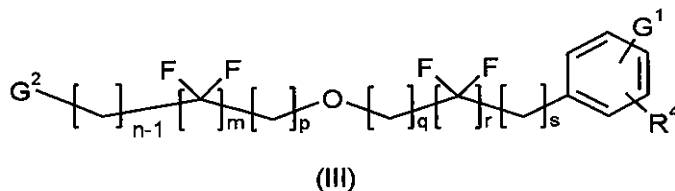
30 A alquilação de benzil amina com os compostos de

29  
D

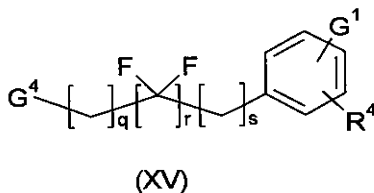
fórmula (IIIb) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OMs$ ) ou com os compostos de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-Br$ ) produz os compostos de fórmula (IIIe) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-NH-Bz$ ). A reação pode ser realizada na presença de uma base tal como benzil amina, trietilamina, diisopropiletilamina ou carbonato de potássio, sem solvente ou em um solvente tal como dimetilformamida, acetona, tetrahidrofurano ou dioxano, e a uma temperatura de  $0^\circ C$  ao ponto de ebulição do solvente. O processo de debenzilação para proporcionar aminas de fórmula (IIIIf) pode ser realizado com um catalisador tal como paládio em carvão ou dióxido de platina, em um solvente tal como etanol, metanol, acetato de etila, ácido acético ou dimetilformamida, a uma temperatura a partir de ambiente a  $70^\circ C$ , e a uma pressão de  $1,38 \cdot 10^5$  Pa a  $2,76 \cdot 10^5$  Pa.

Aminas de fórmula (IIIe) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-NH-Bz$ ) podem também ser obtidas a partir de aldeídos de fórmula (IIIf) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-COH$ ) e benzil amina. A reação pode ser realizada com um hidreto tal como borohidreto de sódio ou cianoborohidreto de sódio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol ou uma mistura dos mesmos, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Em uma modalidade alternativa, os compostos de fórmula (III)

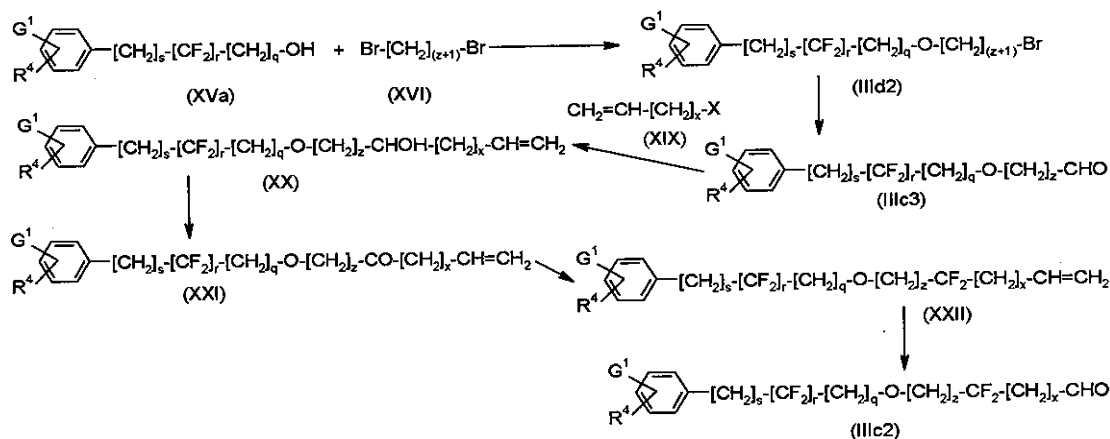


São obtidos a partir dos compostos de fórmula (XV)



Onde  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $R^4$ ,  $q$ ,  $r$ ,  $s$  são como definidos aqui acima e  $G^4$  é um átomo de halogênio, preferivelmente um átomo de bromo ou um grupo hidroxila através de uma variedade de métodos sintéticos que são descritos abaixo:

### Esquema 3



Onde  $G^1$ ,  $R^4$ ,  $s$ ,  $r$  e  $q$  são como definidos aqui acima;  $x$  é igual a  $n-1$  e;

$z$  é ou igual a  $p$  quando (IIIc2) for usado como um produto de fórmula (III) para ser condensado com uma fração adrenérgica ou igual a  $p + n-1$  quando o produto (XVIII) for usado para ser condensado com a fração adrenérgica para se obter um produto de fórmula (I) quando  $m$  for zero.

Os compostos de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-Br$ ) podem ser obtidos pela reação de álcoois de fórmula (XVa) com derivados de dibromo de fórmula (XVI). A reação pode ser  
5 realizada com uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidreto de sódio, opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de base tal como brometo de tetrabutilamônia, com um solvente tal como água, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou éter dimetílico de  
10 dietileno glicol, e a uma temperatura de 20°C a 100°C.

Derivados de bromo de fórmula (IIIId) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-Br$ ) podem ser convertidos em aldeídos de fórmula (IIIC3) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um  
15 grupo  $-COH$ ) por oxidação com um oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina, N-óxido de 2-dimetilamino-N,N-dimetilanilina, N-óxido de piridina ou N-óxido de trimetilamina. A reação é realizada em um solvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de  
20 temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

A reação de aldeídos de fórmula (IIIC3) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-COH$ ) com haloderivados de fórmula (XIX) onde X representa um átomo de halogênio, tal como cloro, bromo ou iodo, e magnésio,  
25 proporciona álcoois de fórmula (XX). A reação pode ser realizada com um solvente tal como éter etílico ou tetrahydrofurano, e a uma temperatura de -78°C a 80°C.

A reação de álcoois de fórmula (XX) para produzir cetonas de fórmula (XXI) pode ser alcançada pela reação com  
30 trióxido de cromo, dióxido de manganês, dicromato de potássio,

32  
D

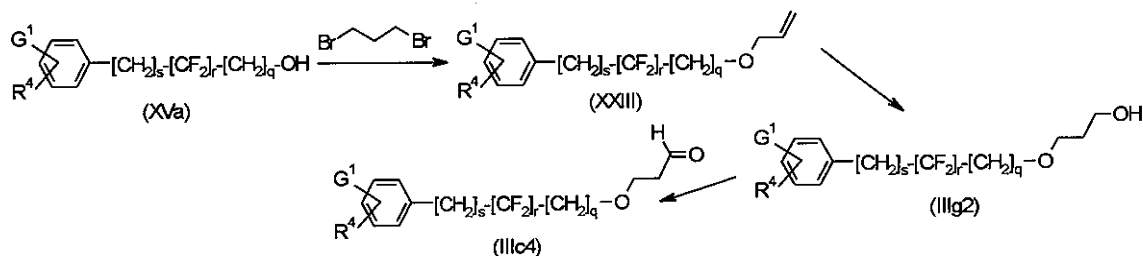
clorocromato de piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila e a uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $130^{\circ}\text{C}$ .

5 Cetonas de fórmula (XXI) podem ser transformadas em compostos de fórmula (XXII) pela reação com um agente fluorado tal como trifluoreto de (dietilamino) enxofre (DAST) ou trifluoreto de [di(metoxietil)amino] enxofre, opcionalmente na  
10 presença de um solvente tal como cloreto de metileno, clorofórmio, metanol, etanol, ou tetrahidrofurano, e a uma temperatura a partir de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Alquenos de fórmula (XXX) podem ser convertidos em aldeídos de fórmula (IIIc2) (correspondendo a compostos de  
15 fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{COH}$ ) por oxidação com periodato de sódio ou periodato de potássio com uma quantidade catalítica de tetróxido de ósmio. A reação pode ser realizada em um solvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetonitrila ou água, ou uma mistura dos mesmos, e a uma  
20 temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Em uma outra modalidade alternativa, os compostos de fórmula (III) onde  $G^1$ ,  $R^4$ , s, r e q são como definidos aqui acima podem ser obtidos seguido o método ilustrado no esquema 4.

Esquema 4



25

A reação dos álcoois de fórmula (XVa) (correspondendo

33  
7

a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^4$  é um grupo  $-OH$  com 1,3-dibromopropano proporciona alquenos de fórmula (XXIII). A reação pode ser realizada seguindo o mesmo procedimento experimental descrito para a síntese dos compostos de fórmula

5 (IIIId2).

Álcoois de fórmula (IIIg2) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OH$ ,  $m$  é 0 e  $p + n$  é 2) podem ser obtidos a partir de alquenos de fórmula (XXIII) por reação sucessiva com o complexo tetrahidrofurano de borano ou

10 complexo borano-metil sulfeto e peróxido de hidrogênio, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio em um solvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, água ou éter dimetílico de dietileno glicol, e a uma temperatura de  $-78^\circ C$  a  $100^\circ C$ .

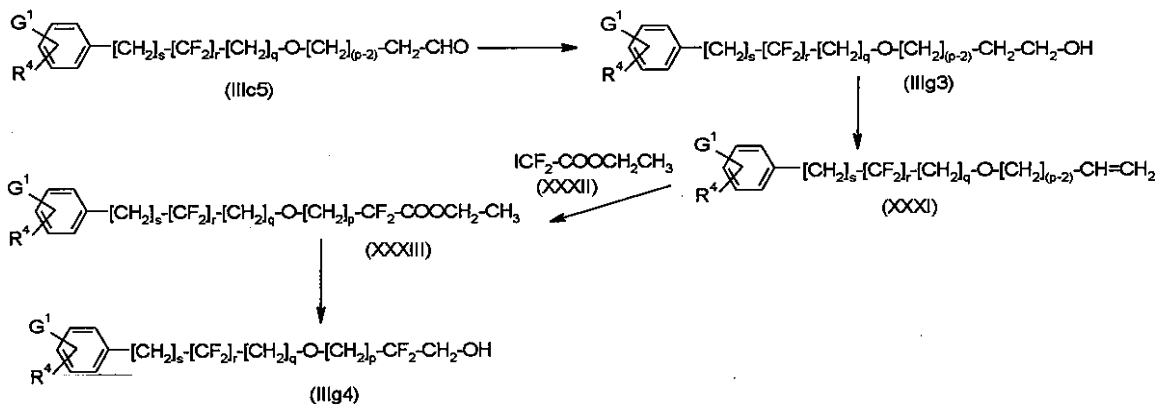
A conversão dos compostos de fórmula (IIIg2) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OH$ ,  $m$  é 0 e  $p + n$  é 2) em aldeídos de fórmula (IIIc4) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-COH$ ,  $m$  é 0 e  $p + n$  é 2) pode ser alcançada seguindo a

15 reação com trióxido de cromo, dióxido de manganês, dicromato de potássio, clorocromato de piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de  $-78^\circ C$  a  $130^\circ C$ .

20

Ainda em uma outra modalidade alternativa, os compostos de fórmula (IIIi) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-OH$ ,  $G^1$ ,  $R^4$ ,  $s$ ,  $r$ ,  $q$  e  $p$  são como definidos aqui acima e  $m$  e  $n$  são ambos 1) podem ser obtidos seguindo o método ilustrado no esquema 5.

25



Os compostos de fórmula (IIIc5) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde G<sup>2</sup> é um grupo -CHO e m é 0) podem ser convertidos em álcoois (IIIg3) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde G<sup>2</sup> é um grupo -CH<sub>2</sub>-OH, m é 0) por reação com um hidreto tal como hidreto de alumínio lítio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Alquenos de fórmula (XXXI) podem ser obtidos pela reação de álcoois de fórmula (IIIg3) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde G<sup>2</sup> é um grupo -CH<sub>2</sub>-OH, m é 0) com 2-nitrofenil selenocianato e tributílfosfina, com um solvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico ou dioxano, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente (ver referências, Hart, D.J.; Kanai, K.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1255; Hart, D.J.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3576).

Os álcoois de fórmula (XVIIb) podem também reagir com cloreto de p-toluenosulfonila ou cloreto de metilsulfonila, em um solvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico, dioxano ou cloreto de metileno, e a uma temperatura de temperatura ambiente

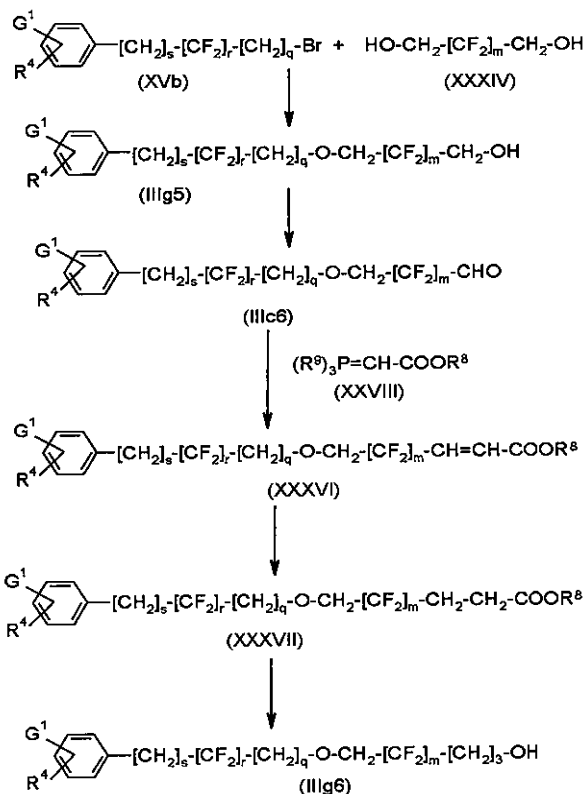
ao ponto de ebulição do solvente. O intermediário resultante reage com uma base tal como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, trietilamina ou diisopropiletilamina para proporcionar os compostos de fórmula (XXXI). A reação pode ser realizada sem  
5 solvente ou com um solvente tal como tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano ou cloreto de metileno e a uma temperatura de 20°C a 250°C.

Ésteres de fórmula (XXXIII) podem ser obtidos pela reação de alquenos de fórmula (XXXI) com iododifluoroacetato de etila na presença de um metal tal como zinco ou cobre  
10 opcionalmente com um catalisador tal como hexahidrato de cloreto de níquel e água, em um solvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido ou dioxano, e a uma temperatura de cerca de 20°C a 60°C (ver referência, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 233).  
15

A síntese de álcoois de fórmula (IIIg4) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-CH_2-OH$ ,  $m$  é 1 e  $n$  é 1) a partir de ésteres de fórmula (XXXIII) pode ser alcançada por tratamento com hidreto tal como  
20 hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

#### Esquema 6

25 Em uma outra modalidade alternativa, os compostos de fórmula (IIIg6) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^1$ ,  $R_4$ ,  $s$ ,  $r$ ,  $q$  e  $m$  são como definidos aqui acima,  $p$  é 1,  $m$  é 2 e  $n$  é 3, podem ser obtidos seguindo o método ilustrado no esquema 6.



Os álcoois de fórmula (IIIg5) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ , e p e q são 1) podem ser obtidos pela reação dos álcoois de fórmula (XXXIV) com derivados de bromo de fórmula (XVg) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (XV) onde  $G^4$  é um átomo de Br). A reação pode ser realizada com uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidreto de sódio, opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de base tal como brometo de tetrabutylamônia, com um solvente tal como água, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou éter dimetílico de dietileno glicol, e a uma temperatura de cerca de  $20^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$ .

Aldeídos de fórmula (IIIc3) podem ser obtidos a partir de álcoois de fórmula (XXXV) por reação com trióxido de cromo, dióxido de manganês, dicromato de potássio, clorocromato de piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de

metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $130^{\circ}\text{C}$ .

Aldeídos de fórmula (IIIc6) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{COH}$ ,  $p$  é 1 e  $n$  é 1) podem reagir com um fosforano de fórmula (XXVIII) onde  $R^8$  representa um grupo alquila  $\text{C}_{1-4}$  e  $R^9$  representa um alquila  $\text{C}_{1-4}$  ou um grupo fenila para proporcionar ésteres de fórmula (XXXVI). A reação pode ser realizada em um solvente tal como cloreto de metileno, tetrahidrofurano, éter etílico ou tolueno, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

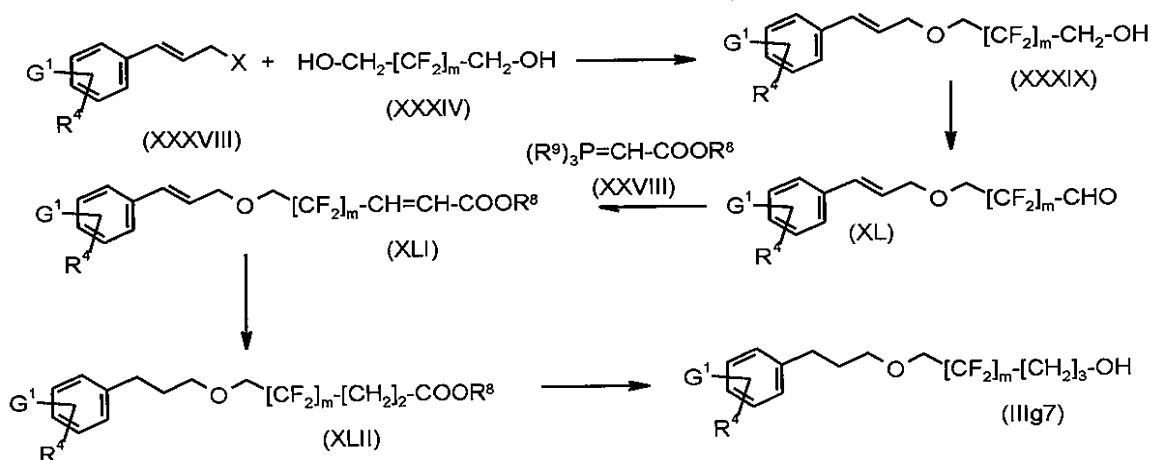
A hidrogenação dos compostos de fórmula (XXXVI) proporciona ésteres de fórmula (XXXVII). A reação pode ser realizada com um catalisador tal como paládio em carvão ou dióxido de platina, em um solvente tal como etanol, metanol, acetato de etila ou dimetilformamida, a uma temperatura de temperatura ambiente a  $70^{\circ}\text{C}$ , e a uma pressão de  $1,38 \cdot 10^5$  Pa a  $2,76 \cdot 10^5$  Pa.

Álcoois de fórmula (IIIg6) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $p$  é 1 e  $n$  é 3) podem ser obtidos por tratamento de ésteres de fórmula (XXXVII) com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Em um outro método alternativo, os compostos de fórmula (III) onde  $G^1$  e  $G^4$  são como definidos aqui acima,  $p$  é 1,  $r$  é zero,  $n$  é 3,  $q + s$  é 3 e  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{OH}$  podem ser obtidos seguindo o método ilustrado no esquema 7.

38  
D

Esquema 7



Onde x representa um átomo de halogênio, R<sub>8</sub> representa  
 5 um grupo alquila C<sub>1-4</sub> e R<sub>9</sub> representa um alquila C<sub>1-4</sub> ou um grupo  
 fenila.

Os álcoois de fórmula (XXXIX) podem ser obtidos pela  
 reação de álcoois de fórmula (XXXIV) com haloderivados de fórmula  
 (XXXVIII). A reação pode ser realizada com uma base tal como  
 10 hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidreto de sódio,  
 opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de  
 base tal como brometo de tetrabutílamônia, com um solvente tal  
 como água, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou éter dimetílico  
 de dietileno glicol, e a uma temperatura de 20°C a 100°C.

Aldeídos de fórmula (XL) podem ser obtidos a partir de  
 álcoois de fórmula (XXXIX) pela reação com trióxido de cromo,  
 dióxido de manganês, dicromato de potássio, clorocromato de  
 piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente  
 Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de  
 20 metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma  
 temperatura de -78°C a 130°C.

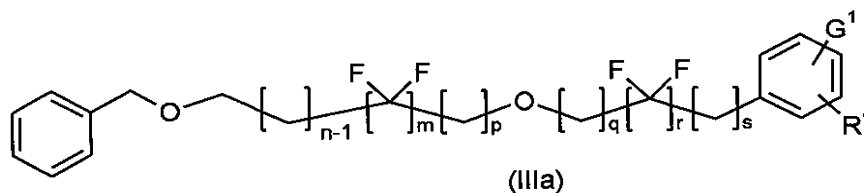
Aldeídos de fórmula (XL) podem reagir com um fosforano  
 de fórmula (XXVIII) para proporcionar ésteres de fórmula (XLI). A

reação pode ser realizada em um solvente tal como cloreto de metileno, tetrahidrofurano, éter etílico ou tolueno, e a uma temperatura de ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

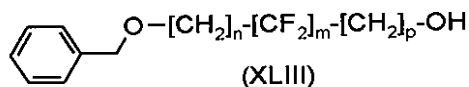
A hidrogenação dos compostos de fórmula (XLI) proporciona ésteres de fórmula (XLII). A reação pode ser realizada com um catalisador tal como paládio em carvão ou dióxido de platina, em um solvente tal como etanol, metanol, acetato de etila ou dimetilformamida, a uma temperatura de temperatura ambiente a 70°C, e a uma pressão de  $1,38 \cdot 10^5$  Pa to  
10  $2,76 \cdot 10^5$  Pa.

Álcoois de fórmula (IIIg7) (correspondendo a compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $q + s$  é 3,  $r$  é 0,  $p$  é 1 e  $n$  é 3) podem ser obtidos por tratamento de ésteres de fórmula (XLII) com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um  
15 solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Em um outro método alternativo, os compostos de  
20 fórmula (IIIa)

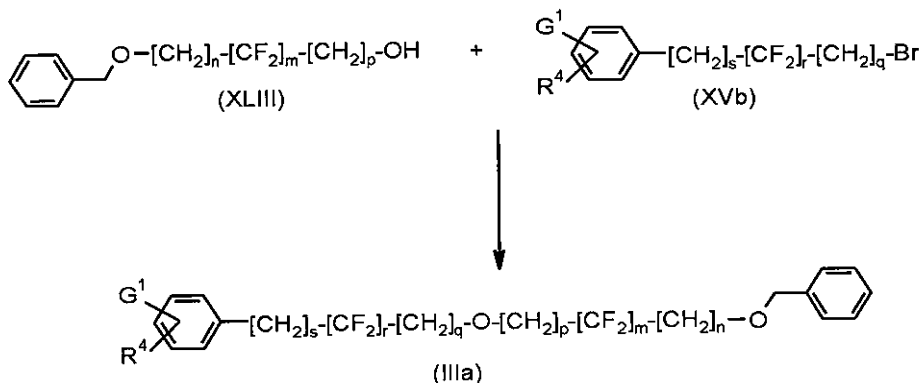


Onde  $G^1$ ,  $R^4$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$  e  $s$  são como definidos aqui acima (correspondendo aos compostos de fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Bz}$ ), são obtidos partindo dos compostos de  
25 fórmula (XLIII)



Seguindo o método descrito no esquema 8.

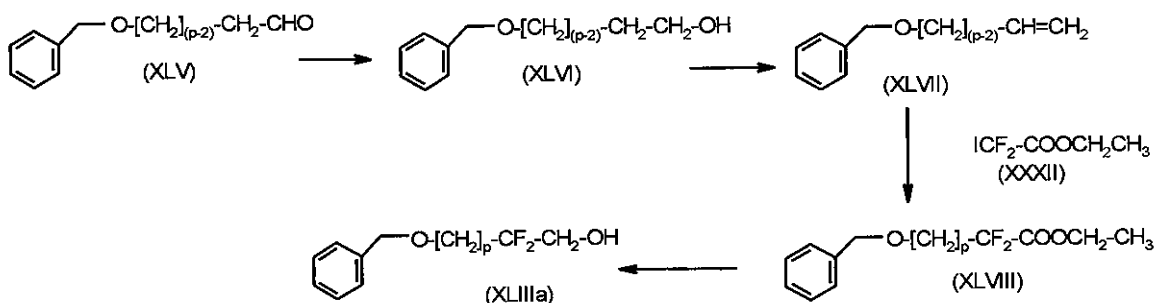
Esquema 8



Álcoois de fórmula (XLIII) podem ser convertidos em  
 5 compostos de fórmula (IIIa) (correspondendo aos compostos de  
 fórmula geral (III) onde  $G^2$  é um grupo  $-\text{CH}_2\text{-O-Bz}$ ), pela reação  
 com derivados de bromo de fórmula (XVb) na presença de uma base  
 tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidreto de  
 sódio, opcionalmente na presença de um catalisador de  
 10 transferência de base tal como brometo de tetrabutilamônia, com  
 um solvente tal como água, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou  
 éter dimetílico de dietileno glicol, e a uma temperatura de  $20^\circ\text{C}$   
 a  $100^\circ\text{C}$ .

Os compostos de fórmula (XLIII) podem ser obtidos  
 15 seguindo os métodos sintéticos dos esquemas 9 a 10 que são  
 descritos abaixo:

Em uma modalidade alternativa, os compostos de fórmula  
 (XLIIIa) onde n e m são ambos 1, podem ser obtidos seguindo o  
 método ilustrado no esquema 9.



Os compostos de fórmula (XLV) podem ser convertidos em álcoois (XLVI) por reação com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Alquenos de fórmula (XLVII) podem ser obtidos pela reação de álcoois de fórmula (XLVI) com 2-nitrofenil selenocianato e tributílfosfina, com um solvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico ou dioxano, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente (ver referências, Hart, D.J.; Kanai, K.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1255; Hart, D.J.; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3576).

Os álcoois de fórmula (XLVI) podem também reagir com cloreto de p-toluenosulfonila ou cloreto de metilsulfonila, em um solvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico, dioxano ou cloreto de metileno, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente. O intermediário resultante reage com uma base tal como hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, trietilamina ou diisopropiletilamina para proporcionar os compostos de fórmula (XLVII). A reação pode ser realizada sem solvente ou com um solvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico, dioxano ou cloreto de metileno e a uma temperatura de 20°C a 250°C.

42  
D

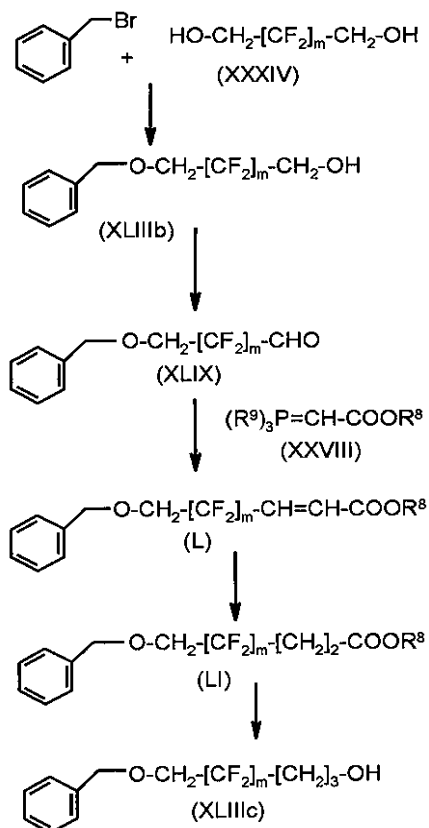
Ésteres de fórmula (XLVIII) podem ser obtidos pela reação de alquenos de fórmula (XLVII) com iododifluoroacetato de etila (XXXII) na presença de um metal tal como zinco ou cobre opcionalmente com um catalisador tal como hexahidrato de cloreto de níquel e água, em um solvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido ou dioxano, e a uma temperatura de cerca de 20°C a 60°C (ver referência, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1992, 233).

10 A síntese de álcoois de fórmula (XLIIIa) a partir de ésteres de fórmula (XLVIII) pode ser alcançada por tratamento com hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do  
15 solvente.

Em um outro método alternativo, os compostos de fórmula (XLIIIc) onde m é como definido aqui acima e R8 representa um grupo alquila C<sub>1-4</sub> ou um grupo fenila, podem ser obtidos seguindo o método ilustrado no Esquema 10.

20

Esquema 10



Os álcoois de fórmula (XLIIIb) podem ser obtidos pela reação de álcoois de fórmula (XXXIV) com brometo de benzila. A reação pode ser realizada com uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidreto de sódio, opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de base tal como brometo de tetrabutylamônia, com um solvente tal como água, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou éter dimetílico de dietileno glicol, e a uma temperatura de 20°C a 100°C.

Os aldeídos de fórmula (XLIX) podem ser obtidos a partir de álcoois de fórmula (XLIIIb) pela reação com trióxido de cromo, dióxido de manganês, dicromato de potássio, clorocromato de piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de -78°C a 130°C.

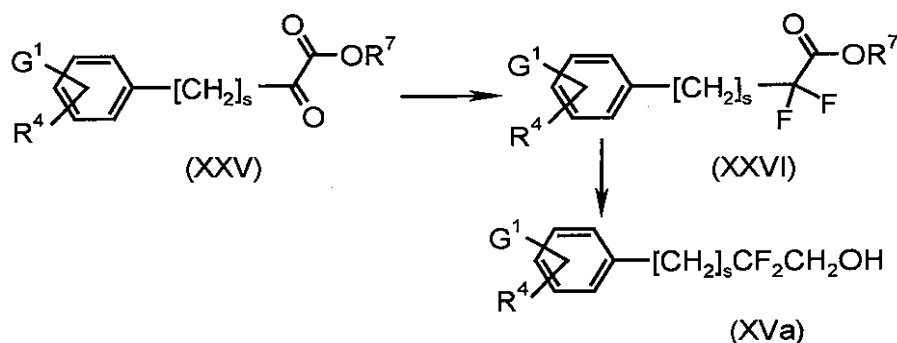
Os aldeídos de fórmula (XLIX) podem reagir com um fosforano de fórmula (XXVIII) para proporcionar ésteres de fórmula (L). A reação pode ser realizada em um solvente tal como cloreto de metileno, tetrahidrofurano, éter etílico ou tolueno, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

A hidrogenação dos compostos de fórmula (L) proporciona ésteres de fórmula (LI). A reação pode ser realizada com um catalisador tal como paládio em carvão ou dióxido de platina, em um solvente tal como etanol, metanol, acetato de etila ou dimetilformamida, a uma temperatura de temperatura ambiente a 70°C, e a uma pressão de  $1,38 \cdot 10^5$  Pa a  $2,76 \cdot 10^5$  Pa.

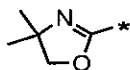
Álcoois de fórmula (XLIIIC) podem ser obtidos por tratamento de ésteres de fórmula (LI) com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Os compostos de fórmula (XV) podem ser obtidos seguindo os métodos sintéticos de 11 a 13 os quais são descritos abaixo:

Esquema 11



Onde s e R⁴ são como definidos aqui anteriormente, G¹ é



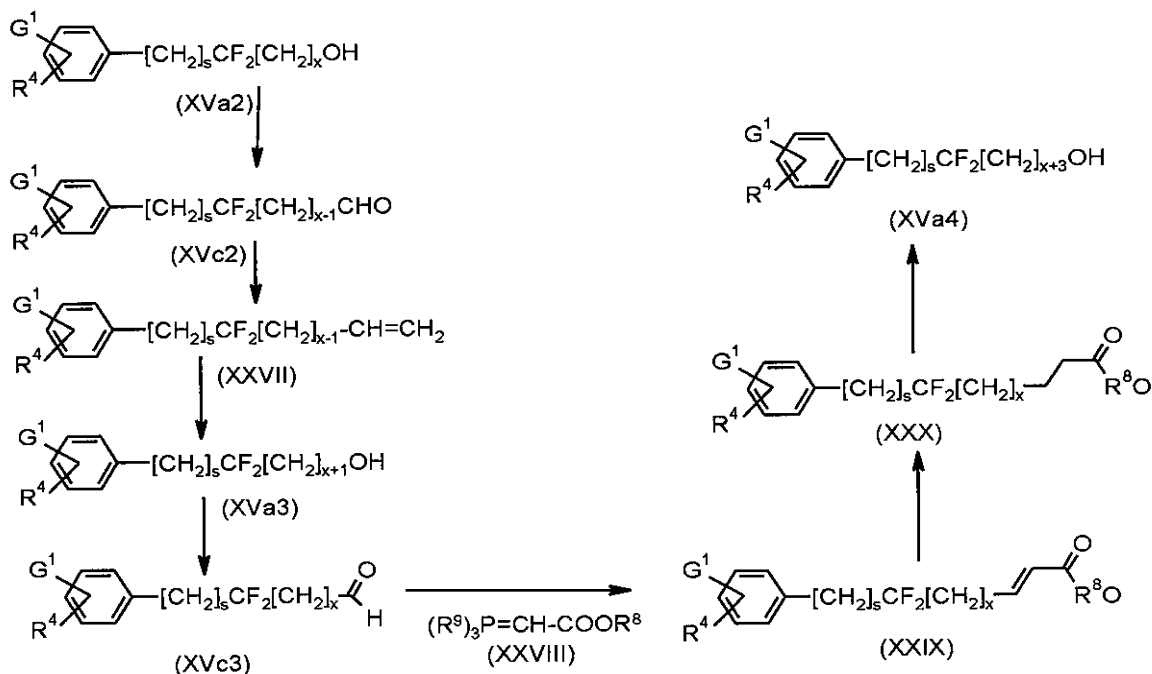
selecionado a partir de , átomos de hidrogênio ou halogênio ou grupos selecionados a partir de alquila  $C_{1-4}$ , alcóxi  $C_{1-4}$ ,  $S-R^5$ ,  $SO-R^5$  e  $SO_2-R^5$  onde  $R^5$  é alquila  $C_{1-4}$  ou cicloalquila  $C_{3-6}$ ;  $R^4$  é selecionado a partir de átomo de hidrogênio, átomos de  
5 halogênio e grupos alquila  $C_{1-4}$  e  $R^7$  é um grupo alquila  $C_{1-4}$ .

Os compostos de fórmula (XXV) podem ser transformados em compostos de fórmula (XXVI) por reação com um agente fluorado tal como trifluoreto de (dietilamino) enxofre (DAST) ou trifluoreto de [di(metoxietil)amino] enxofre, opcionalmente na  
10 presença de um solvente tal como cloreto de metileno, clorofórmio, metanol, etanol, ou tetrahidrofurano, e a uma temperatura a partir de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Álcoois de fórmula (XVa) podem ser obtidos por  
15 tratamento de ésteres de fórmula (XXVI) com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

20 Esquema 12

Os álcoois de fórmula (XVc4) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (XV) onde  $x$  é  $n-4$  e  $G^2$  é um grupo -COH) podem ser obtidos seguindo o esquema 12, onde  $s$ ,  $G^1$  e  $R^4$  são como definidos aqui acima e  $x$  é ou um número inteiro de 1 a 3  
25 quando a reação é interrompida no produto (XVa3) ou  $x$  é 1 quando o esquema é seguido até a obtenção do produto (XVa4).

46  
D

Álcoois de fórmula (XVa2) onde x é pelo menos 1 podem ser convertidos em aldeídos de fórmula (XVc2) por reação com trióxido de cromo, dióxido de manganês, dicromato de potássio, 5 clorocromato de piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de -78°C a 130°C.

Os aldeídos de fórmula (XVc2) podem ser transformados 10 em alquenos de fórmula (XXVII) com reagente Tebbe ou brometo de metil trifenil fosfônio na presença de uma base tal como hireto de sódio ou amida de sódio com um solvente tal como tetrahydrofurano, dioxano, cloreto de metileno ou dimetilsulfóxido, e a uma temperatura de -78°C a 80°C.

15 Álcoois de fórmula (XVA3) podem ser obtidas a partir de alquenos de fórmula (XXVII) pela reação com complexo borano tetrahydrofurano ou complexo borano sulfeto de metila com peróxido de hidrogênio, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio em um solvente tal

como tetrahidrofurano, dioxano, água ou éter dimetílico de dietileno glicol, e a uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Álcoois de fórmula (XVa3) podem ser convertidos em aldeídos de fórmula (XVc3) por reação com trióxido de cromo, dióxido de manganês, dicromato de potássio, clorocromato de piridina, cloreto de oxalila em dimetilsulfóxido ou reagente Dess-Martin em um solvente tal como piridina, cloreto de metileno, clorofórmio, dimetilsulfóxido ou acetonitrila, e a uma temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $130^{\circ}\text{C}$ .

10 Aldeídos de fórmula (XVc3) podem reagir com um fosforano de fórmula (XXVIII) onde  $\text{R}^8$  é um grupo alquila  $\text{C}_1-4$  e  $\text{R}^9$  é um grupo alquila  $\text{C}_1-4$  ou fenila para proporcionar ésteres de fórmula (XXIX). A reação pode ser realizada em um solvente tal como cloreto de metileno, tetrahidrofurano, éter etílico ou  
15 tolueno, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

A hidrogenação dos compostos de fórmula (XXIX) proporciona ésteres de fórmula (XXX). A reação pode ser realizada com um catalisador tal como paládio em carvão ou dióxido de platina, em um solvente tal como etanol, metanol, acetato de etila, ou dimetilformamida, a uma temperatura de temperatura ambiente a  $70^{\circ}\text{C}$ , e a uma pressão de  $1,38 \cdot 10^5$  Pa a  $2,76 \cdot 10^5$  Pa.

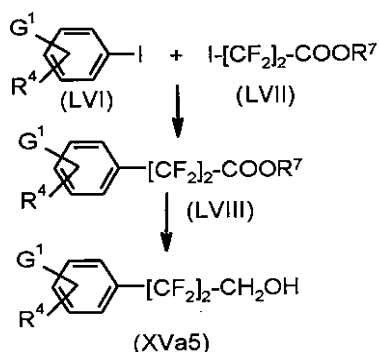
20 Álcoois de fórmula (XVa4) podem ser obtidos por tratamento de ésteres de fórmula (XXI) com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

#### Esquema 13

30 Os álcoois de fórmula (XVa5) onde s é zero e  $\text{G}^1$  e  $\text{R}^4$

48  
D

são como definidos aqui acima podem ser obtidos seguindo o esquema 13.

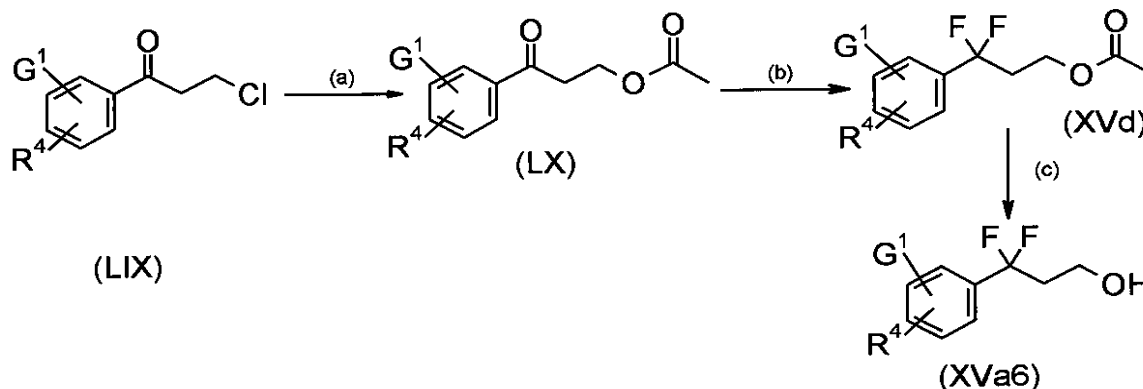


Ésteres de fórmula (LVIII) podem ser obtidos pela  
 5 reação de feniliodetos de fórmula (LVI) com  
 iodotetrafluoropropionato de alquila (LVII) onde  $R^7$  é um grupo  
 alquila  $C_{1-4}$  na presença de cobre, opcionalmente com um  
 catalisador tal como um complexo de paládio, em um solvente tal  
 como dimetilformamida, tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido ou  
 10 dioxano, e a uma temperatura de  $20^\circ C$  a  $60^\circ C$ . (ver referência,  
 Journal of Fluorine Chemistry, 2004, 125 (5), 763 - 765).

Álcoois de fórmula (XVa5) podem ser obtidos por  
 tratamento de ésteres de fórmula (LVIII) com um hidreto tal como  
 hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de  
 15 diisobutilalumínio em um solvente tal como éter etílico, éter  
 diisopropílico, tetrahydrofurano ou metanol, e a uma temperatura  
 de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Os álcoois de fórmula (XVa6) (correspondendo aos  
 compostos de fórmula geral (XV) onde  $s$  é 0,  $r$  é 1,  $q$  é 2 e  $G^1$  é  
 20 um grupo  $-OH$ ) e  $G^1$  e  $R^4$  são como definidos aqui acima, podem ser  
 obtidos seguindo o esquema 14.

Esquema 14



As 3-cloro-1-fenilpropan-1-onas (LIX) são reagidas com acetato de sódio ou potássio e iodeto de sódio ou potássio em um solvente tal como ácido acético glacial e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente para produzir os compostos de fórmula (LX).

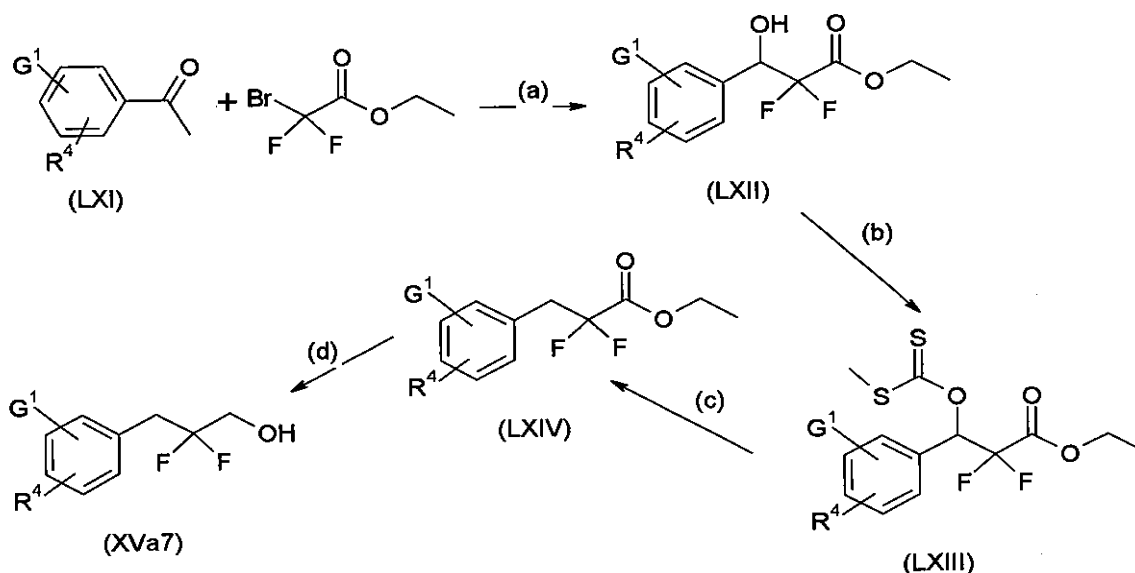
A reação subsequente dos compostos de fórmula (LX) com um agente de fluoração tal como tal como trifluoreto de (dietilamino) enxofre (DAST) ou trifluoreto de [di(metoxietil)amino] enxofre (DEOXOFLUOR®), opcionalmente na presença de um solvente tal como cloreto de metileno, clorofórmio, metanol, etanol, ou tetrahidrofurano, e a uma temperatura a partir de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente, produz os compostos de fórmula (XVd).

A hidrólise do grupo éster nos compostos de fórmula (XVd) em uma solução aquosa de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidreto de sódio, opcionalmente na presença de um solvente tal como etanol, metanol, ou álcool isopropílico, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente, produz os álcoois de fórmula (XVa6).

Os álcoois de fórmula (XVa7) (correspondendo aos compostos de fórmula geral (XV) onde q, r e s apresentam todos um valor de 1 e G<sup>4</sup> é um grupo -OH) e G<sup>1</sup> e R<sup>4</sup> são como aqui acima definidos, podem ser obtidos seguindo o esquema 15.

50  
Ø

Esquema 15



As 1-feniletanonas (LXI) são reagidas com bromo(difluoro)acetato na presença de Zn em um solvente tal como tetrahidrofurano, dioxano ou éter etílico e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Os compostos resultantes (LXII) são então reagidos com  $CS_2$  em um solvente tal como DMSO, DMF, tetrahidrofurano, dioxano, e uma temperatura de temperatura ambiente a  $60^\circ C$  e atmosfera inerte para produzir um tioácido (não mostrado) que com reação com iodeto de metila ou dimetilsulfato a temperatura ambiente produz os compostos de fórmula (LXIII).

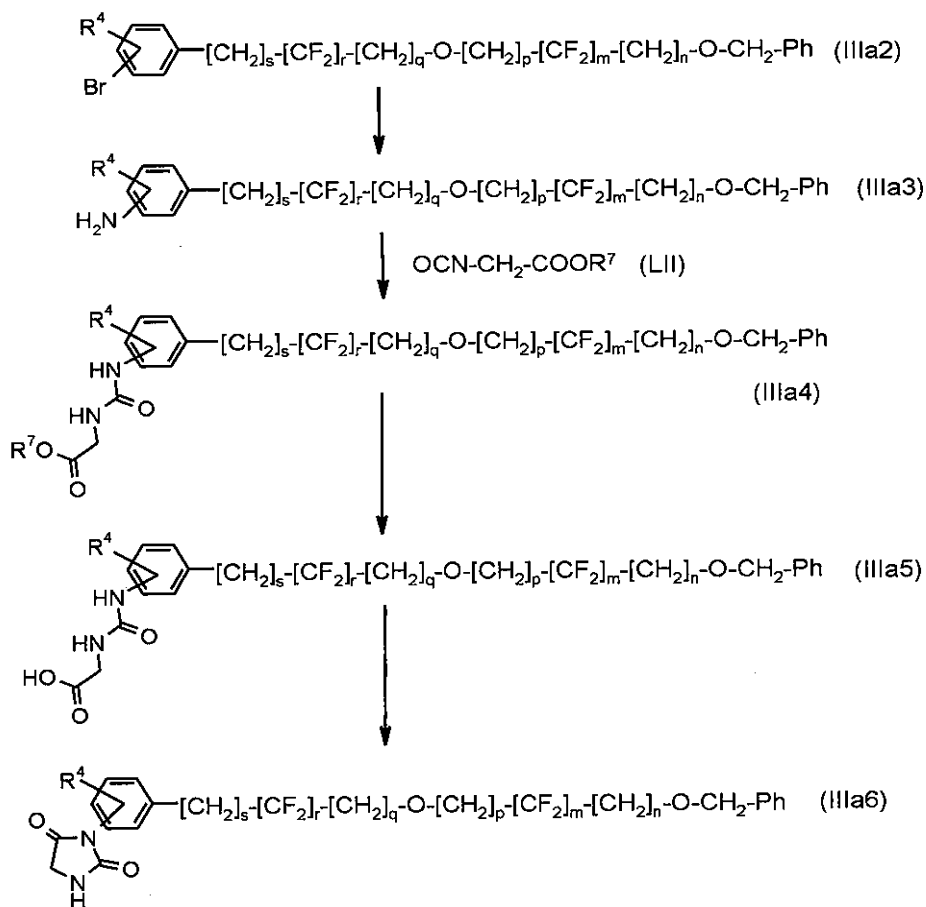
Em uma etapa subsequente, os compostos de fórmula (LXIII) são reagidos com óxido difenilfosfina e tBuOOtBu (ditercibutil peróxido) em um solvente tal como tetrahidrofurano, dioxano ou éter etílico e em temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente para produzir os compostos de fórmula (LXIV).

Em uma etapa final os compostos de fórmula (LXIV) são reagidos com um hidreto tal como hidreto de lítio alumínio, borohidreto de sódio ou hidreto de diisobutilalumínio em um

solvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou metanol, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente para produzir álcoois (XVa7).

- 5 Os compostos de fórmula (IIIb) onde m, n, p, q, r e s são como definidos aqui acima, R<sup>3</sup> é um grupo hidantoína e R<sup>4</sup> = um átomo de hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>, podem ser obtidos como mostrado no esquema 16.

Esquema 16



As aminas de fórmula (IIIa3) podem ser obtidas a partir dos compostos de fórmula (IIIa2) por reação com bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de sódio ou terc-butil carbamato. A reação pode ser realizada com  
5 uma base tal como etóxido de sódio, carbonato de potássio ou fenóxido de sódio, com uma quantidade catalítica de uma fosfina tal como diterc-butilfosfina, tri-o-tolilfosfina ou trifenilfosfina e um catalisador de paládio tal como bis(dibenzilidenoacetona)paládio ou tris(dibenzilidenoacetona)-  
10 dipaládio(0), com um solvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, tolueno ou benzeno e a uma temperatura de -78°C a 80°C.

Aminas de fórmula (IIIa3) podem ser convertidas em compostos de fórmula (IIIa4) por reação com isocianatos de fórmula (LII) em um solvente tal como tolueno, benzeno ou  
15 dioxano, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

A saponificação dos compostos de fórmula (IIIa4) proporciona os compostos de fórmula (IIIa5). A reação pode ser realizada com uma base tal como hidróxido de sódio ou hidróxido  
20 de potássio, com um solvente tal como metanol, etanol, água ou uma mistura dos mesmos, e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

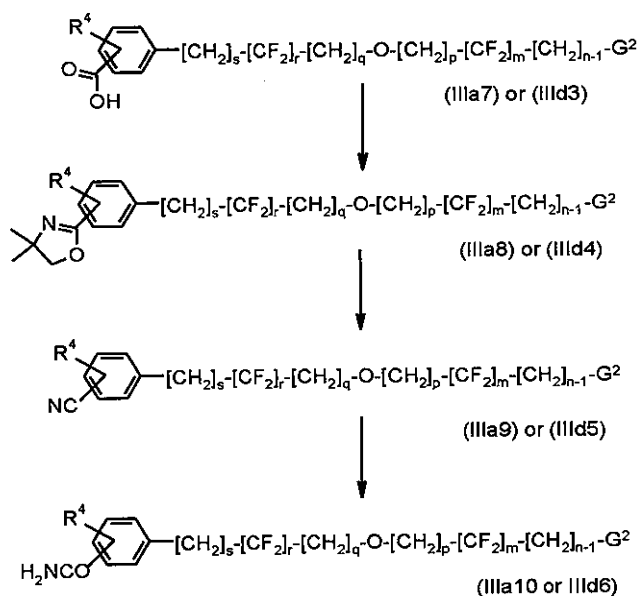
Os compostos de fórmula (IIIa6) podem ser obtidos por ciclização dos compostos de fórmula (IIIa5) com um ácido tal como  
25 ácido hidrocloreídrico ou ácido acético, com um solvente tal como metanol, ácido acético, etanol ou água ou uma mistura dos mesmos e a uma temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente.

Os compostos de fórmula (IIIa6) podem ser modificados  
30 ao álcool correspondente, derivado de bromo, mesilato, aldeído ou

derivado de amino, seguindo o mesmo trajeto mostrado no esquema 2.

Os compostos onde  $R^4$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$  e  $s$  são como definidos aqui acima e  $R^3$  é um grupo amido e  $G^2$  é ou um grupo -  
5  $CH_2-Br$  (IIIId) ou um benzilóximetil (IIIa) podem ser obtidos como mostrado no esquema 17.

Esquema 17



Os compostos de fórmula (IIIa8) ou (IIId4) podem ser  
10 obtidos a partir dos compostos de fórmula (IIIa7) ou (IIId3) por procedimentos descritos na literatura (Meyers A. I., Temple D. L., Haidukewych D., Mihelich E. D., *J Org Chem*, **1974**, 39(18), 2787; Svenson R., Gronowitz S., *Chem Scr*, **1982**, 19, 149; Meyers A. I., Lutomski K. A., *Synthesis*, **1983**, 105).

15 A reação dos compostos de fórmula (IIIa8) ou (IIId4) com oxiclreto de fósforo proporciona nitrilas de fórmula (IIIa9) ou (IIId5). A reação pode ser realizada na presença de uma base tal como piridinas, trietilamina ou diisopropiletilamina, com um solvente tal como piridina, benzeno ou tolueno, e a uma  
20 temperatura de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do

solvente.

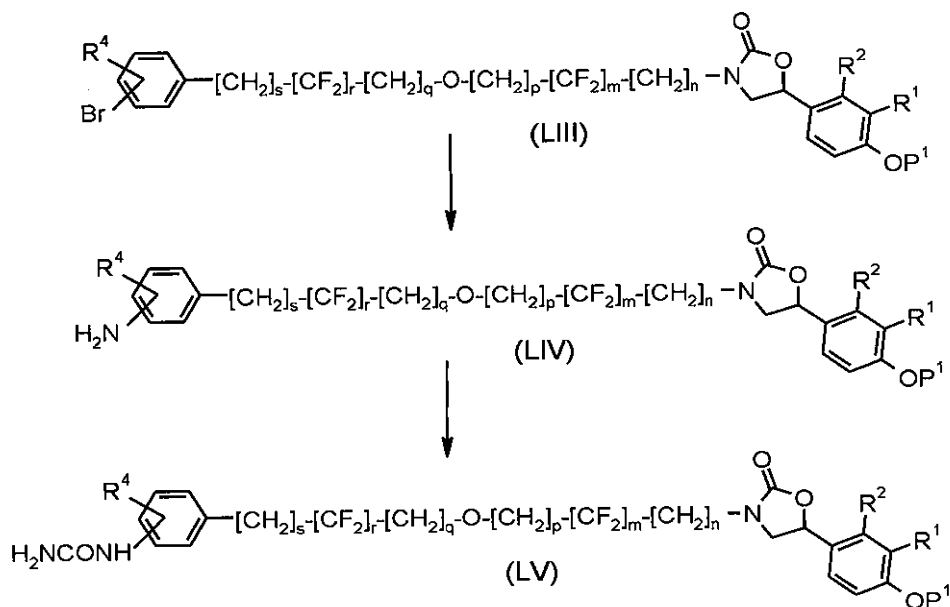
A síntese de amidas de fórmula (IIIa10) ou (IIIId6) a partir das nitrilas de fórmula (IIIa9) ou (IIIId5) pode ser alcançada por reação com hidrogênio na presença de um catalisador  
5 tal como Raney-Niquel, paládio em carvão, ou dióxido de platina, com um solvente tal como metanol, etanol, álcool isopropílico ou acetato de etila, a uma temperatura variando de temperatura ambiente a 60°C, e a uma pressão de  $1,38 \cdot 10^5$  Pa to  $2,76 \cdot 10^5$  Pa.

As nitrilas de fórmula (IIIa9) ou (IIIId5) podem também  
10 reagir com ácido sulfúrico concentrado para proporcionar amidas de fórmula (IIIa10) ou (IIIId6). A reação pode ser realizada sem solvente ou com um solvente tal como metanol, etanol ou álcool isopropílico, e a uma temperatura de temperatura ambiente a 150°C.

15 A reação de nitrilas de fórmula (IIIa9) ou (IIIId5) com peróxido de hidrogênio pode também proporcionar amidas de fórmula (IIIa10) ou (IIIId6). A reação pode ser realizada na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou carbonato de potássio, em um solvente tal como metanol, etanol,  
20 álcool isopropílico, dimetilsulfóxido ou acetona, e a uma temperatura de -20°C a 120°C.

Derivados de fórmula (IIIa10) podem ser convertidos a um álcool correspondente, mesilato, aldeído, ou derivado de amino, seguindo o mesmo trajeto do esquema 2.

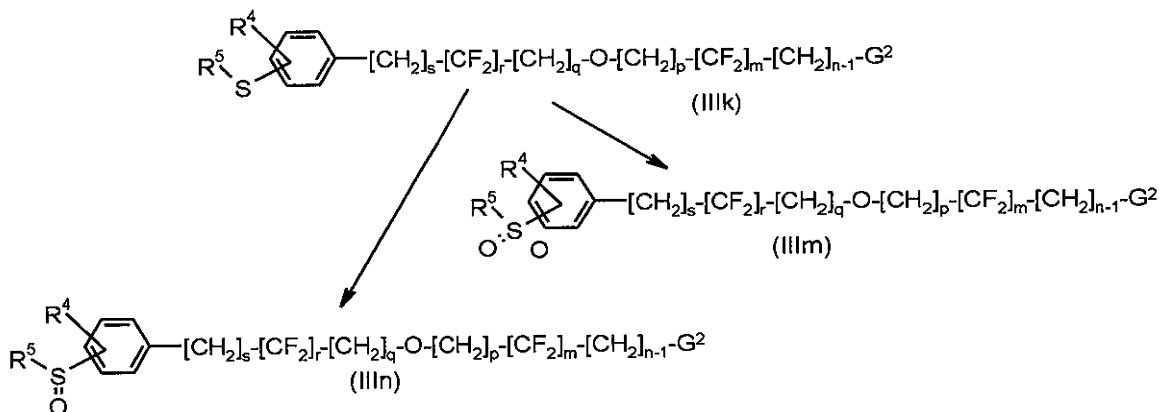
25 Os compostos de fórmula (I) onde  $R^3$  é um grupo ureico,  $p^1$  é um grupo de proteção oxigênio tal como um grupo benzila,  $R^4$  é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila  $C_{1-4}$  e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$ , e  $s$  são como definidos aqui acima, podem ser obtidos como mostrado no esquema 18.



As aminas de fórmula (LIV) podem ser obtidas a partir dos compostos de fórmula (LIII) por reação com bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de sódio ou terc-butil carbamato, com uma base tal como etóxido de sódio, carbonato de potássio ou fenóxido de sódio, com uma quantidade catalítica de uma fosfina tal como diterc-butilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina ou trifenilfosfina e um catalisador de paládio tal como bis(dibenzilidenoacetona)paládio ou tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0), com um solvente tal como tetrahydrofurano, dioxano, tolueno ou benzeno e a uma temperatura de -78°C a 80°C.

Aminas de fórmula (LIV) podem ser convertidas em uréias de fórmula (LV) por reação com cianato de potássio na presença de um ácido tal como ácido hidrocloreídrico ou ácido acético em água, e a uma temperatura de 0°C a 100°C.

Os compostos de fórmula (III) onde R<sup>3</sup> é um grupo R<sup>5</sup>-SO- ou R<sup>5</sup>-SO<sub>2</sub>- e G<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, n, m, p, q, r, e s são como definidos aqui acima, podem ser obtidos como mostrado no esquema 19.

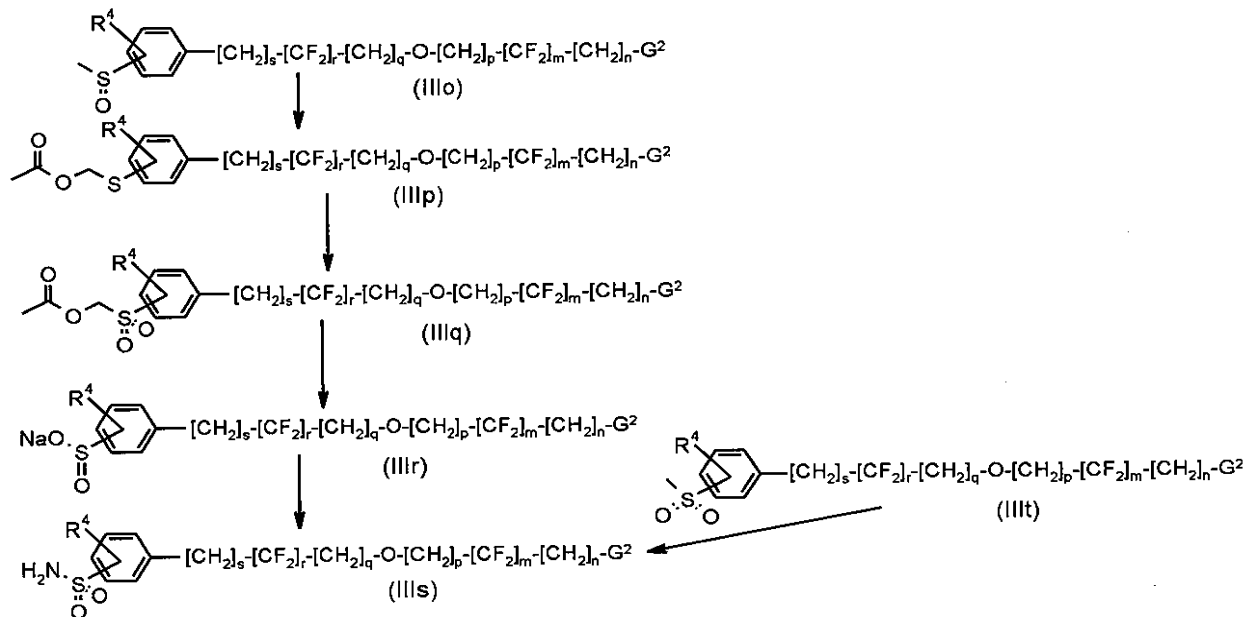


Tioéteres de fórmula geral (IIIk) podem ser convertidos em sulfóxidos de fórmula geral (IIIIm) e em sulfonas de fórmula geral (IIIIn) por reação com um agente de oxidação tal como ácido 3-cloroperóxibenzóico, monoperóxiftalato de magnésio ou peróximonosulfato de potássio, em um solvente tal como acetona, cloreto de metileno, metanol ou etanol, ou uma mistura dos mesmos, e a uma temperatura de 10°C a 40°C.

#### Esquema 20

Os compostos de fórmula (III) onde  $R^3$  é um grupo  $R^5R^6-NSO_2-$  e  $G^2$ ,  $R^4$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$ , e  $s$  são como definidos aqui acima, podem ser obtidos como mostrado no esquema 20.

Os sulfoxidos de fórmula (IIIo) ou (IIIIn) e as sulfonas de fórmula (IIIIt) ou (IIIIm) podem ser convertidos em sulfonamidas de fórmula (IIIIs) apenas quando  $R^5$  for um grupo metila.



A conversão de sulfóxidos de fórmula (IIIlo) em compostos de fórmula (IIIip) pode ser realizada com acetato de sódio e anidrido acético, a uma temperatura de 100°C a 160°C.

A oxidação dos compostos de fórmula (IIIip) proporciona sulfonas de fórmula (IIIiq). A reação pode ser alcançada usando um agente de oxidação tal como ácido 3-cloroperoxibenzóico, monoperoxiftalato de magnésio ou peroximonosulfato de potássio, em um solvente tal como acetona, cloreto de metileno, metanol ou etanol, ou uma mistura dos mesmos, e a uma temperatura de 10°C a 40°C.

Sulfonas de fórmula (IIIiq) podem ser convertidas em compostos de fórmula (IIIir). A reação pode ser realizada com uma base tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, em um solvente tal como tetrahydrofurano, metanol ou etanol, ou uma mistura dos mesmos, e a uma temperatura de 0°C a 80°C.

A reação dos compostos de fórmula (IIIir) com ácido hidroxilamino-o-sulfônico proporciona sulfonamidas de fórmula (IIIis). O processo pode ser realizado em um solvente tal como

58  
D

ácido acético ou água, na presença de acetato de sódio, e a uma temperatura de 0°C a 100°C.

Sulfonamidas de fórmula (IIIIs) podem também ser obtidas a partir de sulfonas de fórmula (IIIIt). Em uma primeira  
5 etapa, as sulfonas de fórmula (IIIIt) reagem com um derivado de magnésio tal como cloreto de metil magnésio ou cloreto de etil magnésio na presença de um borano tal como trietila ou trietilborano e a temperatura ambiente. A sulfonamida final é alcançada em um solvente tal como ácido acético ou água, na  
10 presença de acetato de sódio, e a uma temperatura de 0°C a 100°C.

#### EXEMPLOS

Geral. Os reagentes, materiais de partida e os solventes foram adquiridos a partir de fornecedores comerciais e usados como recebidos. A concentração se refere à evaporação a  
15 vácuo usando um evaporador giratório Büchi. Os produtos de reação foram purificados, quando necessário, por cromatografia flash em sílica gel (40 µm - 63 µm) com o sistema solvente indicado. Os dados de espectroscopia foram registrados em um espectrômetro Varian Gemini 300 e um espectrômetro Varian Inova 400. Os pontos  
20 de fusão foram registrados em um aparelho Büchi 535.

Intermediário 1. 2,2-difluoro-4-fenilbutanoato de etila

A uma solução resfriada de 2-oxo-4-fenilbutanoato de etila (1,0 g, 4,85 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi  
25 adicionado DAST (1,6 ml, 12,1 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação bruta foi diluída com cloreto de metileno (10 mL), lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e água (10 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente foi removido sob pressão reduzida, O  
30 composto de título foi obtido como óleo marrom (1,02 g, 91%).

**Intermediário 2. 2,2-Difluór-4-fenilbutan-1-ol**

A uma solução resfriada de Intermediário 1 (1,0 g, 4,45 mmol) em tetrahidrofurano (15 mL) foi adicionado hidreto de lítio alumínio (0,22 g, 5,78 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. À reação bruta foi adicionado água (0,3 mL), 4N de hidróxido de sódio (0,3 mL) e água (0,9 mL). O sólido resultante foi filtrado através de Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com cloreto de metileno (20 mL) e lavado com água (10 mL), 2N de ácido hidrocloreídrico (2 x 10 mL) e água (10 mL), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrado. O composto de título foi obtido como óleo marrom (0,6 g, 72%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.10 - 2.35 (m, 2H); 2.75 - 2.85 (m, 2H); 3.75 (t,  $J_{F-H} = 14.0$  Hz, 2H); 7.15 - 7.25 (m, 3H); 7.25 - 7.35 (m, 2H).

**Intermediário 3. {4-[(6-Bromohexil)oxi]-3,3-difluorbutil}benzeno**

A uma solução do Intermediário 2 (0,60 g, 3,22 mmol) em 1,6-dibromohexano (1,74 mL, 11,27 mmol) foi adicionado brometo de tetrabutylamônia (21 mg, 0,064 mmol) e 50% de hidróxido de sódio (1,2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação bruta foi diluída com n-hexano (20 mL), lavada com água (2 x 10 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (2,1 g, 52% de pureza) e foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

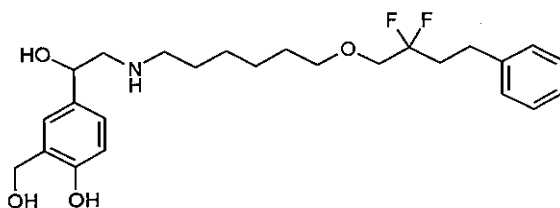
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 - 1.50 (m, 4H); 1.50 - 1.65 (m, 2H); 1.70 - 1.90 (m, 2H); 2.15 - 2.35 (m, 2H); 2.75 - 2.90 (m, 2H); 3.35 - 3.45 (m, 2H); 3.45 - 3.70 (m, 4H); 7.15 - 7.25 (m, 3H); 7.25 - 7.35 (m, 2H).

Intermediário 4. (R,S)-2-{{[6-(2,2-Difluor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

A uma solução do Intermediário 3 (0,385 g, 0,57 mmol do composto puro) em dimetilformamida (15 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,31 g, 2,28 mmol) e (R,S)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,26 g, 1,14 mmol). A mistura foi agitada a 80°C por 66 horas. A reação bruta foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel, eluindo com cloreto de metileno/metanol (de 98:2 a 95:5), para proporcionar (R,S)-2-{{[6-(2,2-difluor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,2 g, 71%) como um óleo marrom.

MS (M<sup>+</sup>): 491

EXEMPLO 1. (R,S)-4-(2-{{[6-(2,2-Difluor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol



Uma solução do Intermediário 4 (0,20 g, 0,4 mmol) em uma mistura de ácido acético (10 mL) e água (2 mL) foi aquecida a 70°C por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel, eluindo com cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amônia (80:15:1.5) para proporcionar (R,S)-4-(2-{{[6-(2,2-difluor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

61  
8

(104 mg, 57%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, dimetilsulfóxido- $\text{D}_6$ ): 1.25 - 1.31 (m, 4H); 1.34 - 1.41 (m, 2H); 1.47 - 1.54 (m, 2H); 2.12 - 2.25 (m, 2H); 2.54 - 2.57 (m, 4H); 2.71 - 2.75 (m, 2H); 3.47 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H); 3.66 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.3$  Hz, 2H); 4.45 - 4.50 (m, 4H); 4.90 - 4.92 (m, 1H); 4.99 (bs, 1H); 6.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H); 6.97 (dd,  $J_1 = 8.3$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 1H); 7.17 - 7.31 (m, 6H); 9.14 (bs, 1H).

MS ( $\text{M}^+$ ): 451.

10

#### Intermediário 5. Diflúor(fenil)acetato de etila

Obtido a partir de (fenil)(oxo)acetato de etila (7,5 mL, 47 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 1. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e n-hexano/acetato de etila (a partir de n-hexano puro a 10:1) como eluente proporcionou o composto de título (13,2 g, 70%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 7.43 - 7.51 (m, 3H); 7.61 - 7.63 (m, 2H).

#### Intermediário 6. 2,2-Diflúor-2-feniletanol

20

Obtido a partir de Intermediário 5 (13,2 g, 66 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 2. O composto de título foi obtido (6,88 g, 66%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.00 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.5$  Hz, 2H); 7.45 - 7.48 (m, 3H); 7.50 - 7.54 (m, 2H).

25

#### Intermediário 7. {2-[(6-Bromohexil)oxi]-1,1-diflúoretil}benzeno

Obtido a partir de Intermediário 6 (6,88 g, 43,5 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 3. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e n-

CL  
S

hexano/acetato de etila (10:1) como eluente proporcionou o composto de título (10,9 g, 78%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 - 1.60 (m, 2H); 1.78 - 1.90 (m, 4H); 3.36 - 3.44 (m, 4H); 3.52 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.84  
5 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 13.2 Hz, 2H); 7.43 - 7.46 (m, 3H); 7.50 - 7.54 (m, 2H).

**Intermediário 8. 2-[6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)hexil]-1*H*-isoindola-1,3(2*H*)-diona**

A uma solução do Intermediário 7 (10,9 g, 34 mmol) em dimetilformamida (23 mL) foi adicionado ftalimida de potássio  
10 (7,56 g, 40,8 mmol) e uma quantidade catalítica de brometo de (n-hexadecil)tri-n-butilfosfônio. A mistura foi aquecida a 70°C por 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel, eluindo com cloreto de metileno produziu o composto de título (6,41 g,  
15 49%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 - 1.33 (m, 4H); 1.51 - 1.56 (m, 2H); 1.62 - 1.66 (m, 2H); 3.50 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.63 - 3.68 (m, 2H); 3.82 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 13.2 Hz, 2H); 7.42 - 7.44 (m, 3H); 7.49 - 7.52 (m, 2H); 7.69 - 7.72 (m, 2H); 7.83 - 7.86 (m, 2H).

**Intermediário 9. [6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)hexil]amina**

A uma solução do Intermediário 8 (6,41 g, 16,5 mmol) em etanol (50 mL) foi adicionado monohidrato de hidrazina (12 mL, 247 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a  
25 noite, concentrada, e o resíduo foi triturado com álcool isopropílico. O sólido resultante foi filtrado e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel, eluindo com cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (80:8:1) para proporcionar o

63  
/

composto de título (2,31 g, 54%) como um óleo.

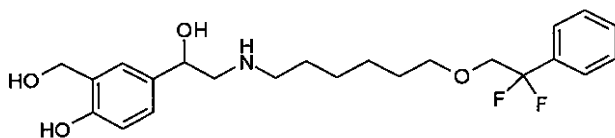
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 - 1.32 (m, 4H); 1.39 - 1.44 (m, 2H); 1.53 - 1.58 (m, 2H); 2.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 3.52 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.84 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 13.2 Hz, 2H); 7.43 - 7.46 (m, 3H); 7.51 - 7.54 (m, 2H).

**Intermediário 10. (R,S)-1-[4-(Benziloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoxi)hexil]amino}etanol**

Uma solução do Intermediário 9 (0,71 g, 2,77 mmol) e 4-(benziloxi)-3-(hidroximetil)fenil]oxo)acetaldeído (0,75 g, 2,77 mmol) em tetrahidrofurano (8 mL) e metanol (8 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi resfriada a 0°C e borohidreto de sódio (0,25 g, 6,65 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 horas. Água foi adicionada (2 mL) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com cloreto de metileno (20 mL) e água. A camada orgânica foi lavada com água (2 x 10 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 10 mL) e salmoura (10 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. (R,S)-1-[4-(Benziloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoxi)hexil]amino}etanol foi obtido (1,43 g, 100%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 - 1.35 (m, 4H); 1.40 - 1.60 (m, 5H); 2.57 - 2.64 (m, 3H); 2.82 - 2.84 (m, 1H); 3.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H); 3.79 - 3.88 (m, 2H); 4.60 - 4.70 (m, 1H); 4.73 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 5.30 - 5.32 (m, 1H); 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H); 7.26 - 7.50 (m, 10H).

**EXEMPLO 2. (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-**

64  
D**feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol**

A uma solução do Intermediário 10 (1,43 g, 2,78 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado paládio em carvão (150 mg). A  
 5 mistura foi hidrogenada a 20 psi por 6 horas. O catalisador foi filtrado através de Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (40:8:1) para proporcionar (R,S)-4-(2-([6-(2,2-difluor-2-  
 10 feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol (0,75 g, 64%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.25 - 1.33 (m, 4H); 1.41 - 1.47 (m, 2H); 1.50 - 1.56 (m, 2H); 2.51 - 2.74 (m, 4H); 3.51 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H); 3.79 (bs, 4H); 3.84 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.1$  Hz, 2H); 4.54  
 15 (dd,  $J_1 = 8.8$  Hz,  $J_2 = 3.7$  Hz, 1H); 4.72 (s, 2H); 6.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.08 (dd,  $J_1 = 8.2$  Hz,  $J_2 = 2.0$  Hz, 1H); 7.42 - 7.44 (m, 3H); 7.50 - 7.52 (m, 2H).

MS (M<sup>+</sup>): 423.

**Intermediário 11. [4-(Aliloxi)butil]benzeno**

20 A uma solução de 4-fenilbutan-1-ol (0,60 g, 3,99 mmol) em 1,3-dibromopropano (2,14 mL, 10,60 mmol) foi adicionado brometo de tetrabutylamônia (20 mg, 0,064mmol) e 50% de hidróxido de sódio (1,5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação bruta foi diluída com n-hexano (20 mL)  
 25 e lavada com água (2 x 10 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto de título (1.90 g, 92% de pureza) foi obtido por destilação do resíduo sob pressão reduzida e foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 - 1.80 (m, 4H); 2.50 - 2.70 (m, 2H); 3.35 - 3.45 (m, 2H); 3.90 - 4.00 (m, 2H); 5.10 - 5.35 (m, 2H); 5.80 - 6.00 (m, 1H); 7.15 - 7.20 (m, 3H); 7.20 - 7.35 (m, 2H).

5                    **Intermediário 12. 3-(4-Fenilbutoxi)propan-1-ol**

Uma solução do Intermediário 11 (0,40 g, 2,10 mmol) em TF (5 mL) foi resfriada a 0°C. Uma solução de 0,5 M de BBN (5 mL, 2,52 mmol) em TF foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 1 hora a 0°C e por 2 horas a temperatura ambiente.

10 Uma solução de 2M NaOH (1 mL) e peróxido de hidrogênio (1 mL, 35%) foi sucessivamente adicionada e a mistura agitada por 1 hora a temperatura ambiente. A solução foi então concentrada e o resíduo dissolvido em éter (25 mL), lavado com água (2 x 15 mL) e salmoura (15 mL), seco ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente foi removido sob  
15 pressão reduzida. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna em sílica gel (hexano/ $\text{AcOEt}$ , 6:1) proporcionou o composto de título (0,24 g, 55%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 - 1.75 (m, 4H); 1.75 - 1.90 (m, 2H); 2.55 - 2.70 (m, 2H); 3.35 - 3.50 (m, 2H); 3.60 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 3.70 - 3.85 (m, 2H); 7.15 - 7.20 (m, 3H); 7.20 - 7.35 (m, 2H).  
20

**Intermediário 13. 3-(4-Fenilbutoxi)propionaldeído**

A uma solução do Intermediário 12 (1,0 g, 4,8 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) foi adicionado periodinano Dess-Martin (2,4 g, 5,76 mmol) e a reação foi agitada por 2 horas a temperatura ambiente. A solução foi então diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL), lavada com água (2 x 20 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL), e água (20 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (cloreto de metileno/acetona, 20:1) para proporcionar o composto de título  
30

GG  
D

(580 mg, 58%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 - 1.75 (m, 4H); 2.55 - 2.75 (m, 4H); 3.35 - 3.50 (m, 2H); 3.70 - 3.80 (m, 2H); 7.15 - 7.20 (m, 3H); 7.20 - 7.35 (m, 2H); 9.80 (bs, 1H).

5                    **Intermediário 14. 1-(4-Fenilbutoxi)hept-6-en-3-ol**

Uma solução do Intermediário 13 (0,55 g, 2,66 mmol) em TF (5 mL) foi resfriada a  $-30^\circ\text{C}$ . À referida solução uma solução de 0,5 M de brometo de 3-butenilmagnésio (5,8 mL, 2,92 mmol) em TF foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 2 horas a  $-30^\circ\text{C}$ . A reação foi permitida alcançar temperatura ambiente; ácido acético (0,1 mL) foi adicionado e concentrado. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/acetona (20:1) como eluente proporcionou o composto de título (410 mg, 54%) como um óleo.

10                     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 - 1.80 (m, 8H); 2.00 - 2.15 (m, 2H); 2.55 - 2.70 (m, 2H); 3.15 - 3.25 (bs, 1H); 3.35 - 3.50 (m, 2H); 3.75 - 3.85 (m, 1H); 4.90 - 5.10 (m, 2H); 5.75 - 2.95 (m, 1H); 7.15 - 7.20 (m, 3H); 7.20 - 7.35 (m, 2H).

15                    **Intermediário 15. 1-(4-Fenilbutoxi)hept-6-en-3-one**

20                    Obtido a partir de Intermediário 14 (0,41 g, 1,56 mmol) pelo processo descrito para o Intermediário 13. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/acetona (20:1) como eluente proporcionou o composto de título (0,36 g, 88%) como um óleo.

25                    **Intermediário 16. {4-[(3,3-Diflúorhept-6-en-1-il)oxi]butil}benzeno**

30                    A uma solução resfriada de Intermediário 15 (0,36 g, 1,36 mmol) em cloreto de metileno (1 mL) foi adicionado DAST (0,8 mL, 6,0 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação bruta foi diluída com cloreto de

metileno (10 mL), lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 5 mL) e água (5 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando cloreto de metileno/acetona (20:1) como eluente. O composto de título foi obtido (110 mg, 27%) como um óleo marrom.

**Intermediário 17. 4,4-Diflúor-6-(4-fenilbutoxi)hexanal**

Intermediário 16 (110 mg, 0,39 mmol) foi dissolvido em uma mistura de TF (3 mL) e água (1 mL). À referida solução foi adicionado metaperiodato de sódio (272 mg, 1,27 mmol) e tetróxido de ósmio (4% solução de água, 0,15 mL). A suspensão foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando cloreto de metileno/acetona (10:1) como eluente, para proporcionar o composto de título (89 mg, 81%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 - 1.75 (m, 4H); 2.00 - 2.30 (m, 4H); 2.55 - 2.70 (m, 4H); 3.40 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 3.55 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H); 7.15 - 7.20 (m, 3H); 7.20 - 7.35 (m, 2H); 9.80 (bs, 1H).

**Intermediário 18. (R,S)-2-([4,4-Diflúor-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol**

A uma solução do Intermediário 17 (80 mg, 0,28 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado ácido acético (0,1 mL), peneiras moleculares (150 mg) e (R,S)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (125 mg, 0,56 mmol). A mistura foi agitada por 12 horas a temperatura ambiente, então cianoborohidreto de sódio (21 mg, 0,33 mmol) foi adicionado, e a mistura foi adicionalmente agitada por 1 hora. A mistura foi filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em cloreto de

Qd

metileno (10 mL) e lavado com salmoura (3 x 2 mL), água (2 x 2 mL), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrado. O resíduo (200 mg) foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

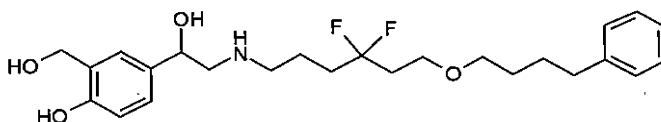
MS (M<sup>+</sup>): 491

5

**EXEMPLO**

3.

**(R,S)-4-(2-([4,4-Diflúor-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol**



10

Obtido a partir de Intermediário 18 (0,20 g, 0,4 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. Apurificação por coluna de cromatografia com sílica gel, eluindo com cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amônia (80:15:1.5) proporcionou

15 (R,S)-4-(2-([4,4-diflúor-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol (69 mg, 38%) como um óleo.

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-D<sub>6</sub>), 1.26 - 1.31 (m, 4H); 1.35 - 1.41 (m, 2H); 1.46 - 1.55 (m, 2H); 2.12 - 2.25 (m, 2H); 2.54 - 2.58 (m, 4H); 2.71 - 2.75 (m, 2H); 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 3.65 (t, J<sub>F-H</sub> = 13.5 Hz, 2H); 4.45 - 4.50 (m, 4H); 4.91 (bs, 1H); 5.00 (bs, 1H); 6.7 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.97 (dd, J<sub>1</sub> = 7.9 Hz, J<sub>2</sub> = 1.7 Hz, 1H); 7.19 - 7.31 (m, 6H); 9.17 (bs, 1H).

MS (M<sup>+</sup>): 452.

**Intermediário 19. Diflúor(fenil)acetaldeído**

25

Obtido a partir de Intermediário 6 (1,0 g, 6,3 mmol) pelo processo descrito para o Intermediário 13. O composto de título foi obtido (0,88 g, 86%) como um óleo.

**Intermediário 20. Etil (2E)-4,4-diflúor-4-fenilbut-2-enoato**

69  
8

Intermediário 19 (0,88 g, 5,64 mmol) foi dissolvido em TF (12 mL) e (carbetoximetileno) trifenilfosforano (1,96 g, 5,64 mmol) foi então adicionado. A solução foi agitada a 50°C por 12 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel usando n-hexano/AcOEt (5:1) como eluente. O composto de título foi obtido (1.10 g, 89%) como um óleo amarelo pálido.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 6.45 (d, *J*<sub>F-H</sub> = 18 Hz, 1H); 7.15 - 7.30 (m, 1H); 7.60 - 7.70 (m, 3H); 7.70 - 7.75 (m, 2H).

**Intermediário 21. 4,4-diflúor-4-fenilbutanoato de etila**

Uma solução do Intermediário 20 (1 g, 4,42 mmol) em metanol (20 mL) foi hidrogenada na presença de paládio em carvão (10 mg, 10%) por 3 horas. A mistura foi então filtrada sobre Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo (0,91 g) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

**Intermediário 22. 4,4-Diflúor-4-fenilbutan-1-ol**

Obtido a partir de Intermediário 21 (0,9 g, 4,1 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 2. O composto de título foi obtido como um óleo (0,65 g, 85%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.50 - 1.75 (m, 2H); 2.10 - 2.30 (m, 2H); 3.55 - 3.65 (m, 2H); 7.15 - 7.45 (m, 5H).

**Intermediário 23. {4-[(6-Bromohexil)oxi]-1,1-diflúorbutil}benzeno**

Obtido a partir de Intermediário 22 (0,6 g, 3,22 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 3. O composto de título foi obtido (1,98 g, 63% de pureza) como um óleo.

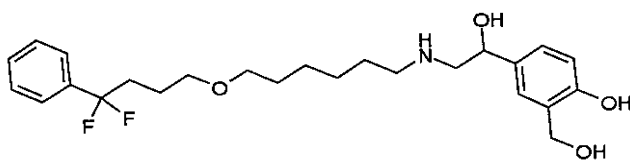
**Intermediário 24. (R,S)-2-{[6-(4,4-Diflúor-4-**

fenilbutoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Obtido a partir de Intermediário 23 (0,4 g, 0,6 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 4. O composto de  
5 título foi obtido (0,21 g, 70%) como um óleo.

MS (M<sup>+</sup>): 491

**EXEMPLO 4.** (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Diflúor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol



10 Obtido a partir de Intermediário 24 (0,2 g, 0,4 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. O composto de título foi obtido (98 mg, 51%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-D<sub>6</sub>); 1.25 - 1.31 (m, 4H); 1.34 - 1.41 (m, 2H); 1.47 - 1.54 (m, 2H); 2.12 - 2.25  
15 (m, 2H); 2.54 - 2.57 (m, 4H); 2.71 - 2.75 (m, 2H); 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 3.66 (t, J<sub>F-H</sub> = 13.3 Hz, 2H); 4.45 - 4.50 (m, 4H); 4.90 - 4.92 (m, 1H); 4.99 (bs, 1H); 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 6.97 (dd, J<sub>1</sub> = 8.3 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 1H); 7.17 - 7.31 (m, 6H); 9.14 (bs, 1H).

20 MS (M<sup>+</sup>): 451

**Intermediário 25.** (R,S)-8-(Benziloxi)-5-(1-{[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}-2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}etil)quinolin-2(1H)-ona

A uma solução de (R,S)-8-(benziloxi)-5-(2-bromo-1-  
25 {[terc-butyl(dimetil)silil]oxi} etil)quinolin-2(1H)-ona (1,58 g, 3,25 mmol) e Intermediário 9 (1,0 g, 3,9 mmol) em dimetilsulfóxido (4,5 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio

(0,82 g, 9,7 mmol) e iodeto de sódio (0,73 g, 4,87 mmol). A mistura foi aquecida a 140°C por 2 horas. Após resfriamento, a reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com éter dietílico (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com  
 5 água (2 x 5 mL) e salmoura (10 mL), secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (2,14 g, 99%) como um óleo.

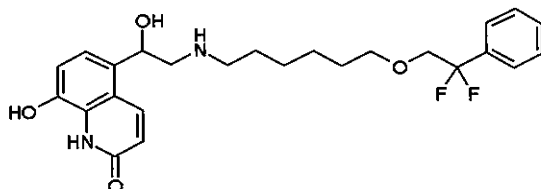
MS (M<sup>+</sup>): 664

**Intermediário 26. (R,S)-8-(Benziloxi)-5-(2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]-amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-one**

A uma solução do Intermediário 25 (2,14 g, 3,21 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi adicionado flureto de tetra-n-butil amônia (1,68 g, 6,42 mmol). A mistura foi agitada a  
 15 temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna usando cloreto de metileno/metanol (de 95:5 para 85:15) como eluente proporcionou (R,S)-8-(benziloxi)-5-(2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]-amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (1,27  
 20 g, 72%) como um óleo.

MS (M<sup>+</sup>): 550

**EXEMPLO 5. (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-one**



25

A uma solução do Intermediário 26 (1,27 g, 2,3 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado 20% de paládio em carvão (300

72  
P

mg). A mistura foi hidrogenada a 30 psi por 3 horas. O catalisador foi filtrado através de Celite e o solvente concentrado. O óleo resultante foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (de 80:8:1 para 40:8:1) para proporcionar (R,S)-5-(2-([6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (0,44 g, 41%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-D6): 1.14 - 1.21 (m, 2H); 1.28 - 1.65 (m, 6H); 2.61 - 2.72 (m, 2H); 3.14 - 3.18 (m, 2H); 3.90 (t,  $J_{F-H} = 13.9$  Hz, 2H); 4.96 (dd,  $J_1 = 8.2$  Hz,  $J_2 = 4.3$  Hz, 1H); 6.55 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H); 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.47 - 7.54 (m, 5H); 8.16 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H).

MS (M<sup>+</sup>): 496

#### Intermediário 27. Etil (3-metilfenil)(oxo)acetato

Uma suspensão de dióxido de selênio (6,82 g, 61,4 mmol) em etanol (60 mL) foi refluída por 10 minutos e então, 2-bromo-1-m-toliletanona (13,1 g, 61,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi refluída durante a noite. A reação resfriada foi filtrada através de Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com cloreto de metileno (50 mL), lavado com água (2 x 25 mL), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrado. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel usando cloreto de metileno como eluente proporcionou o composto de título (9,6 g, 81 %) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 2.43 (s, 3H); 4.46 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 7.38 - 7.49 (m, 2H); 7.79 - 7.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H).

73  
Ø**Intermediário 28. Etil diflúor(3-metilfenil)acetato**

Obtido a partir de Intermediário 27 (9,6 g, 50 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 1. Diflúor(3-metilfenil)acetato de etila foi obtido (8,55 g, 80%) como um

5 óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 2.43 (s, 3H); 4.46 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 7.25 - 7.61 (m, 4H).

**Intermediário 29. 2,2-Diflúor-2-(3-metilfenil)etanol**

Obtido a partir de Intermediário 28 (9,5 g, 40 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 2. O composto de

10 título foi obtido (5,55 g, 80%) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.43 (s, 3H); 4.00 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.5$  Hz, 2H); 7.25 - 7.35 (m, 4H).

**Intermediário 30. 1-{2-[(6-Bromohexil)oxi]-1,1-diflúoretil}-3-metilbenzeno**

Obtido a partir de Intermediário 29 (5,55 g, 32,2 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 3. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e n-hexano/acetato de etila (a partir de n-hexano puro a 10:1) como

20 eluente proporcionou o composto de título (10,99 g, 100%) como um óleo.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.40 - 1.60 (m, 2H); 1.81 - 1.91 (m, 4H); 2.39 (s, 3H); 3.36 - 3.43 (m, 4H); 3.53 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H); 3.82 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.2$  Hz, 2H); 7.24 - 7.26 (m, 1H); 7.31 -

25 7.32 (m, 3H)

**Intermediário 31. 2-{6-[2,2-Diflúor-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}-1H-isoindola-1,3(2H)-diona**

Obtido a partir de Intermediário 30 (8,77 g, 26,2 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 8. A

purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno como eluente proporcionou o composto de título (4,0 g, 40%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 - 1.33 (m, 4H); 1.51 - 1.56 (m, 2H); 1.62 - 1.66 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 3.51 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.63 - 3.68 (m, 2H); 3.81 (t, *J<sub>F-H</sub>* = 13.2 Hz, 2H); 7.30 - 7.31 (m, 4H); 7.70 - 7.73 (m, 2H); 7.83 - 7.86 (m, 2H).

**Intermediário 32. {6-[2,2-Difluór-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amina**

10 Obtido a partir de Intermediário 31 (4,0 g, 14,4 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 9. {6-[2,2-Difluór-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amina foi obtido (1,93 g, 50%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.29-1.32 (m, 4H); 1.37 - 1.44 (m, 2H); 1.52 - 1.58 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.83 (t, *J<sub>F-H</sub>* = 13.2 Hz, 2H); 7.30 - 7.32 (m, 4H).

MS (M<sup>+</sup>): 271

**Intermediário 33. (R,S)-1-[4-(Benziloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-({6-[2,2-difluór-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)etanol**

20 Obtido a partir de Intermediário 32 (0,50 g, 1,85 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 10. (R,S)-1-[4-(Benziloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-({6-[2,2-difluór-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)etanol foi obtido (0,98 g, 100%) como um óleo.

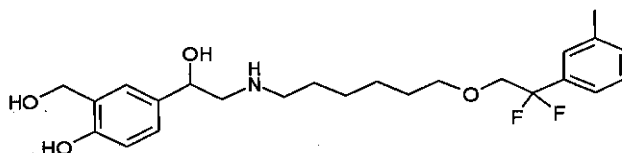
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 - 1.33 (m, 4H); 1.43 - 1.56 (m, 5H); 2.39 (s, 3H); 2.61 - 2.67 (m, 3H); 2.83 - 2.88 (m, 1H); 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.82 (t, *J<sub>F-H</sub>* = 13.3 Hz, 2H);

75  
8

4.62 - 4.66 (m, 1H); 4.74 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 6.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.31 - 7.43 (m, 11H).

**EXEMPLO 6. (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Diflúor-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-**

5 **(hidroximetil)fenol**



Obtido a partir de Intermediário 33 (0,98 g, 1,85 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 2. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel, usando cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (40:8:1) como eluente proporcionou (R,S)-4-[2-({6-[2,2-diflúor-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol (0,44 g, 55%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ), 1.25 - 1.33 (m, 4H); 1.43 - 1.56 (m, 4H); 2.39 (s, 3H); 2.58 - 2.70 (m, 4H); 2.76 - 2.82 (m, 2H); 2.98 (m, 4H); 3.52 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H); 3.82 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.5$  Hz, 2H); 4.57 - 4.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 4.77 (s, 2H); 6.81 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H); 7.0 (s, 1H); 7.12 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H); 7.26 - 7.27 (m, 1H); 7.30 - 7.32 (m, 3H).

20 MS (M<sup>+</sup>): 437.

**Intermediário 34. (R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-one**

A uma solução de (R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (2,53 g, 11,3 mmol) em clorofórmio (12 mL) foi adicionado carbonildiimidazol (2,75 g, 17 mmol) e trietilamina (2,37 mL, 17 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob

pressão reduzida e o resíduo diluído com acetato de etila (25 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 10 mL), salmoura (10 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente reduzido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e n-hexano/acetato de etila (1:2) como eluente produziu o composto de título (1,63 g, 51%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.55 (s, 6H); 3.54 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H); 3.94 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H); 4.86 (s, 2H); 5.10 (bs, 1H); 5.56 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H); 6.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.04 - 7.07 (m, 1H); 7.15 - 7.18 (m, 1H).

**Intermediário 35. (R)-3-[6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

A uma suspensão resfriada de 60% hidreto de sódio (0,37 g, 9,27 mmol) em dimetilformamida (7,5 mL) foi adicionado uma solução do Intermediário 34 (1,65 g, 6,62 mmol) em dimetilformamida (15 mL). A mistura foi agitada a  $0^\circ\text{C}$  por 1 hora. Então, uma solução do Intermediário 7 (3,19 g, 9,93 mmol) em dimetilformamida (9 mL) foi adicionado na mesma temperatura. A mistura foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A reação bruta foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$  e então 2N HCl (1,5 mL) e água (20 mL) foram adicionados. A solução foi extraída com éter etílico (2 x 20 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 10 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com n-hexano/acetato de etila (1:1) proporcionou (R)-3-[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,5 g, 46%) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.26 - 1.53 (m, 6H); 1.55 (s,

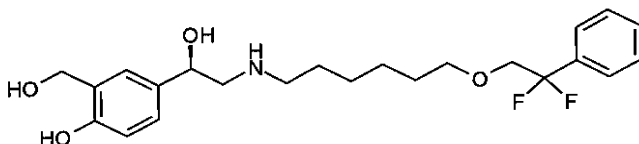
6H); 3.18 - 3.44 (m, 5H); 3.52 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H); 3.79 - 3.9 (m, 3H); 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H); 4.84 (s, 2H); 5.37 - 5.44 (m, 1H); 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.00 (s, 1H); 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.41 - 7.46 (m, 3H); 7.50 - 7.53 (m, 2H).

5                      **Intermediário      36.      (1R)-2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol**

A uma solução do Intermediário 35 (1,5 g, 3,0 mmol) em tetrahidrofurano (60 mL) foi adicionado trimetilsilanolato de potássio (1,54 g, 12 mmol). A mistura foi agitada a 70°C sob uma atmosfera inerte por 2 horas. A uma mistura de reação resfriada foi adicionada uma solução saturada de cloreto de amônia (60 mL). A suspensão foi extraída com cloreto de metileno (2 x 30 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 25 mL) e salmoura (25 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (100:8:1) como eluente. O composto de título foi obtido (900 mg, 65%) como um óleo.

20                       $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.2 - 1.32 (m, 6H); 1.53 (s, 6H); 2.58 - 2.69 (m, 5H); 2.83 - 2.88 (m, 1H); 3.52 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H); 3.84 (t,  $J_{F-H} = 13.2$  Hz, 1H); 4.09 - 4.13 (m, 1H); 4.58 - 4.61 (m, 1H); 4.84 (s, 2H); 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.42 - 7.44 (m,  $J_1 = 4.9$  Hz,  $J_2 = 2.2$  Hz, 3H); 7.50 - 7.51 (m,  $J = 3.3$  Hz, 2H)

**EXEMPLO      7.      4-((1R)-2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol**



Obtido a partir de Intermediário 35 (0,90 g, 1,94 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A purificação por  
5 coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (40:8:1) como eluente proporcionou 4-((1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-  
feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxietyl)-2-(hidroximetil)fenol  
(0,44 g, 55%) como um óleo.

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ), 1.27 - 1.31 (m, 4H); 1.41 - 1.57 (m, 4H); 2.18 (bs, 2H); 2.55-2.68 (m, 4H); 2.77 - 2.82 (m, 1H); 3.50 (s, 1H); 3.52 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H); 3.84 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.3$  Hz, 2H); 4.58 (dd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz, 1H); 4.83 (d, 2H);  
15 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H); 7.16 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 1H); 7.42 - 7.44 (m, 3H); 7.50 - 7.54 (m, 2H).

MS ( $\text{M}^+$ ): 423.

**Intermediário 37. 2,2,3,3-Tetrafluoro-4-([(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]oxi)butan-1-ol**

20 A uma solução de 2,2,3,3-tetrafluoro-1,4-butanediol (2,0 g, 12,3 mmol) em dimetilformamida (30 mL) foi adicionado 60% de hidreto de sódio (0,140 g, 18,4 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1,30 horas. Então, uma solução de brometo de cinamila (3,2 g, 12,3 mmol) em dimetilformamida (40  
25 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite e concentrado. O resíduo foi dissolvido com acetato de etila (50 mL), lavado com água (2 x 25 mL) e salmoura

79  
8

(25 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e n-hexano/acetato de etila (a partir de n-hexano puro a 5:1) proporcionou o composto de título (1,8 g, 54%) como um óleo.

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.78 - 3.18 (bs, 1H); 3.80 - 4.05 (m, 4H); 4.28 (d,  $J = 9\text{Hz}$ , 2H); 6.18 - 6.32 (m, 1H); 6.58 - 6.62 (m, 1H); 7.20 - 7.35 (m, 5H).

**Intermediário 38. 2,2,3,3-Tetrafluoro-4-{[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]oxi}butanal**

10 Obtido a partir de Intermediário 37 (1,80 g, 6,47 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 13. 2,2,3,3-Tetrafluoro-4-{[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]oxi}butanal foi obtido (1,37 g, 77%) como um óleo.

15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.80 - 4.05 (m, 4H); 4.20 - 4.40 (m, 2H); 6.18 - 6.32 (m, 1H); 6.58 - 6.62 (t,  $J_{F-H} = 18\text{Hz}$ , 1H); 7.20 - 7.35 (m, 5H); 9.50 (bs, 1H).

**Intermediário 39. (2E)-4,4,5,5-tetrafluoro-6-{[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]oxi}-hex-2-enoato de etila**

20 Obtido a partir de Intermediário 38 (1,37 g, 4,96 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 20. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel usando n-hexano/acetato de etila (15:1) como eluente proporcionou o composto de título (1,2 g, 70%) como um óleo.

25  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 - 1.35 (m, 3H); 3.80 - 4.05 (m, 2H); 4.20 - 4.40 (m, 4H); 5.90 - 6.10 (q,  $J_{F-H} = 13.5\text{Hz}$ , 1H); 6.20 - 6.38 (m, 2H); 6.60 - 6.70 (m, 1H); 7.21 - 7.31 (m, 5H).

**Intermediário 40. 4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexanoato de etila**

80  
D

Obtido a partir de Intermediário 39 (1,2 g, 3,46 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 21. 4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexanoato de etila foi obtido (1,0 g, 82%) como um óleo.

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (t,  $J = 9\text{Hz}$ , 3H); 1.83 - 1.95 (m, 2H); 2.30 - 2.55 (m, 2H); 2.70 - 2.63 (m, 2H); 2.65 - 2.80 (m, 2H); 3.50 - 3.60 (m, 2H); 3.80 - 3.95 (q,  $J_{\text{F-H}} = 18.0$  Hz, 2H); 4.10 - 4.20 (m, 2H); 7.15 - 7.25 (m, 3H); 7.25 - 7.41 (m, 2H).

10 **Intermediário 41. 4,4,5,5-Tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexan-1-ol**

OBTIDO A PARTIR DE INTERMEDIÁRIO 40 (1,0 G, 2,85 MMOL) PELO PROCEDIMENTO DESCRITO NO INTERMEDIÁRIO 2. A PURIFICAÇÃO POR COLUNA DE CROMATOGRAFIA COM SÍLICA GEL E N-HEXANO/ACETATO DE  
15 ETILA (DE 10:1 PARA 5:1) COMO ELUENTE PROPORCIONOU O COMPOSTO DE TÍTULO (0,68 G, 82%) COMO UM ÓLEO.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.70 - 2.01 (m, 4H); 2.05 - 2.15 (m, 2H); 2.65 - 2.75 (m, 2H); 3.50 - 3.60 (m, 2H); 3.62 - 3.75 (m, 2H); 3.78 - 3.95 (t,  $J_{\text{F-H}} = 18.0$  Hz, 2H); 7.05 - 7.20  
20 (m, 3H); 7.20 - 7.35 (m, 2H).

**Intermediário 42. 4,4,5,5-Tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexanal**

OBTIDO A PARTIR DE INTERMEDIÁRIO 41 (0,68 G, 2,20 MMOL) PELO PROCEDIMENTO DESCRITO NO INTERMEDIÁRIO 13. 4,4,5,5-TETRAFLUORO-6-(3-FENILPROPOXI)HEXANAL FOI OBTIDO (0,32 G, 47%)  
25 COMO UM ÓLEO.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.80 - 2.00 (m, 2H); 2.25 - 2.55 (m, 2H); 2.65 - 2.85 (m, 4H); 3.50 - 3.65 (m, 2H); 3.75 - 3.95 (t,  $J_{\text{F-H}} = 18.0$  Hz, 2H); 7.05 - 7.20 (m, 3H); 7.20 - 7.35

81  
8

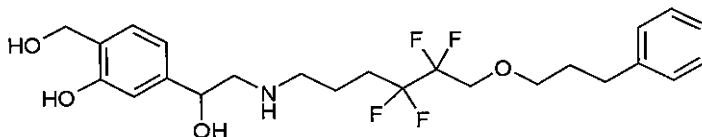
(m, 2H); 9.80 (bs, 1H).

**Intermediário 43. (R,S)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino}etanol**

5 Obtido a partir de Intermediário 42 (0,32 g, 1,05 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 18. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/trietilamina (100:1) como eluente proporcionou o composto de título (0,17 g, 32%) como um óleo.

10 MS (M<sup>+</sup>): 513

**EXEMPLO 8. (R,S)-2-(Hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino}etil)fenol**



15 Obtido a partir de Intermediário 43 (0,17 g, 0,33 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amônia (40:4:0.2) como eluente proporcionou (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-{[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino} etil)fenol (0,15 g, 20 96%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-D6): 1.57 - 1.64 (m, 2H); 1.78 - 1.86 (m, 2H); 2.05 - 2.17 (m, 2H); 2.56 - 2.63 (m, 4H); 3.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 3.91 (d, J<sub>F-H</sub> = 14.9 Hz, 3H); 4.45 - 4.51 (m, 3H); 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H); 5.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 6.97 (dd, J<sub>1</sub> = 8.3 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 1H); 7.15 - 7.20 (m, 3H); 7.25 - 7.30 (m, 3H); 9.15 (bs, 1H).

MS (M<sup>+</sup>): 473

82  
8

**Intermediário 44. N-Benzil-6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexan-1-amina**

Uma solução do Intermediário 7 (5,0 g, 15,6 mmol) e benzil amina (3,4 mL, 31,1 mmol) foi aquecida a 120°C por duas horas. A reação bruta foi tratada com éter etílico e o sólido resultante foi filtrado. O solvente foi concentrado e o óleo resultante foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/metanol (de 99:1 para 95:5) como eluente, para produzir N-benzil-6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexan-1-amina (3,2 g, 59%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.24 - 1.32 (m, 2H); 1.46 - 1.63 (m, 4H); 2.58 - 2.64 (m, 4H); 3.49 - 3.53 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.79 - 3.88 (m, 4H); 7.30 - 7.33 (m, 5H); 7.42 - 7.44 (m, 3H); 7.50 - 7.54 (m, 2H).

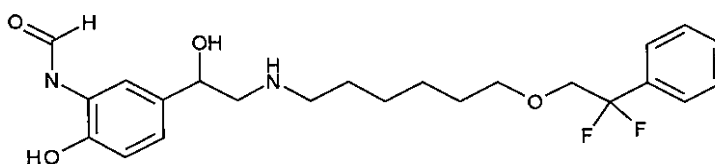
**Intermediário 45. (R,S)-2-{Benzil[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-[4-(benziloxi)-3-nitrofenil]etanol**

Uma solução do Intermediário 44 (3,2 g, 9,22 mmol) e 2-(3-nitro-4-fenoxifenil)-oxirano (2,27 g, 8,38 mmol) foi aquecida a 120°C por 2 horas. A análise HPLC-MS da reação bruta revelou que havia dois produtos principais: (R,S)-2-{benzil[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-[4-(benziloxi)-3-nitrofenil]etanol e o isômero correspondente (R,S)-1-{benzil[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-[4-(benziloxi)-3-nitrofenil]etanol (60:40). A reação foi resfriada e o óleo resultante (5,18 g) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

**Intermediário 46. (R,S)-1-[3-Amino-4-(benziloxi)fenil]-2-{benzil[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}etanol**

A uma solução do Intermediário 45 (5,18 g, 8,38 mmol) em etanol (110 mL) foi adicionado dicloreto de estanho (6,34 g, 33,5 mmol). A mistura foi refluída por 2 horas. A reação foi resfriada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo resultante (3,92 g) foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

**EXEMPLO 9. (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamide**



Uma mistura de ácido fórmico (0,62 mL, 13,32 mmol) e anidrido acético (0,78 g, 7,65 mmol) foi aquecida a 50°C por 15 minutos. A mistura foi resfriada a 10°C e uma solução do Intermediário 46 (3,2 g) em tetrahidrofurano (18 mL) e tolueno (18 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/metanol (de 98:2 para 95:5) como eluente para proporcionar dibenzilado bruto (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida (2,44 g) como um óleo. Uma solução do referido óleo em etanol (150 mL) foi hidrogenada na presença de paládio em carvão (0,3 g) por 4 horas. A mistura foi então filtrada sobre Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (80:8:1) como eluente para proporcionar (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-

84  
S

hidroxifenil]formamida (464 mg, 14% de rendimento geral em três etapas) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-D6): 1.17 - 1.18 (m, 4H); 1.26 - 1.33 (m, 2H); 1.36 - 1.44 (m, 2H); 2.44 - 2.47 (m, 2H); 2.50 - 2.57 (m, 2H); 3,41 - 3,45 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.90 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H); 4.42 - 4.48 (m, 1H); 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 6.85 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2.0 Hz, 1H); 7.45 - 7.53 (m, 5H); 7.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 8.24 (s, 1H); 9.51 (bs, 1H).

MS (M<sup>+</sup>): 436

10 **Intermediário 47. (3-bromofenil)(oxo)acetato de etila**

Obtido a partir de 2-bromo-1-*m*-bromofeniletanona (27,7 g, 0,10 mol) pelo procedimento descrito no Intermediário 27. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel usando cloreto de metileno como eluente proporcionou o composto de título (20,7 g, 81 %) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 7.40 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 8.20 (s, 1H).

20 **Intermediário 48. (3-bromofenil)difluóracetato de etila**

Obtido a partir de Intermediário 47 (28,80 g, 0,112 mol) pelo procedimento descrito no Intermediário 1. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e *n*-hexano/acetato de etila (4:1) como eluente proporcionou o composto de título (26,3 g, 84%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 7.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.78 (s, 1H).

**Intermediário 49. 2-(3-Bromofeni)-2,2-difluóretanol**

85  
Ø

Obtido a partir de Intermediário 48 (21,1 g, 75,6 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 2. O composto de título foi obtido (17,2 g, 96%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.95 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.5$  Hz, 2 H);  
5 7.30 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H); 7.55 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); 7.65 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); 7.70 (s, 1H).

**Intermediário 50. 1-Bromo-3-{2-[(6-bromohexil)oxi]-1,1-diflúoretil}benzeno**

Obtido a partir de Intermediário 49 (17,6 g, 74 mmol)  
10 pelo procedimento descrito no Intermediário 3. O óleo bruto foi purificado por destilação para produzir o composto de título como um óleo of 60% de pureza (9,5 g). O resíduo de destilação foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno como eluente para produzir um segundo lote de 1-  
15 bromo-3-{2-[(6-bromohexil)oxi]-1,1-diflúoretil}benzeno de 65 % de pureza (15,2 g) (rendimento geral: 53%).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.25 - 1.55 (m, 8H); 1.81 - 1.88 (m, 1H); 3.37 - 3.41 (m, 1H); 3.46 - 3.53 (m, 2H); 3.78 - 3.86 (m, 2H); 7.30 - 7.34 (m, 1H); 7.44 - 7.46 (m, 1H); 7.58 (d,  
20  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.67 (s, 1H).

**Intermediário 51. (R,S)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

A uma solução de (R,S)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (5,0 g, 22,3 mmol) em cloreto de metileno  
25 (100 mL) foi adicionado ditercbutil dicarbonato (5,35 g, 24,5 mmol) e trietilamina (3,4 mL, 24,5 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A camada orgânica foi lavada com água (2 x 10 mL), salmoura (10 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente reduzido sob pressão reduzida. A trituração com éter

etílico proporcionou a amina de partida desprotegida (6,8 g, 94%) como um sólido bege. Uma solução do referido sólido em dimetilformamida (30 mL) foi adicionada gota a gota a uma suspensão resfriada de hidreto de sódio (1,07 g, 27 mmol) em 5 dimetilformamida (30 mL). A mistura foi permitida alcançar temperatura ambiente e então foi agitada a 40°C durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila (60 mL) e a camada orgânica foi acidificada com 2N HCl, lavada com água (2 x 30 mL), salmoura (2 10 x 30 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente reduzido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (4,4 g, 85%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.52 - 1.61 (m, 6H); 3.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H); 3.94 (t, J = 8.7 Hz, 1H); 4.86 (s, 2H); 5.42 15 (bs, 1H); 5.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H); 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 7.17 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.3 Hz, 1H)

**Intermediário 52. (R,S)-3-{6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluóretoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

20 Obtido a partir de Intermediário 50 (4,6 g de 50% de pureza, 5,7 mmol) e Intermediário 51 (1,14 g, 4,56 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 35. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/metanol (a partir de cloreto de metileno puro a 98:2) 25 como eluente proporcionou o composto de título (2,06 g, 80%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 - 1.32 (m, 4H); 1.52 - 1.58 (m, 3H); 1.54 (s, 6H); 3.18 - 3.43 (m, 4H); 3.48 - 3.54 (m, 2H); 3.77 - 3.88 (m, 3H); 4.84 (s, 2H); 5.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H);

87  
D

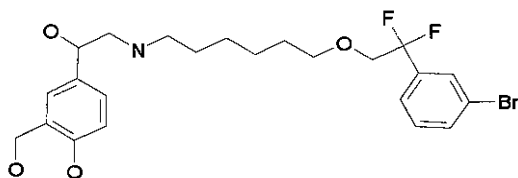
6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.00 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 7.12 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.3$  Hz, 1H); 7.31 - 7.34 (m, 1H); 7.44 - 7.46 (m, 1H); 7.56 - 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.67 (s, 1H).

**Intermediário 53.** (*R,S*)-2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluóretoxi]hexil}amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Obtido a partir de Intermediário 52 (1,24 g, 2,18 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 36. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amônia (100:8:1) como eluente proporcionou o composto de título (0,9 g, 76%) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.23 - 1.32 (m, 6H); 1.54 (s, 6H); 2.58 - 2.70 (m, 3H); 2.84 - 2.89 (m, 1H); 3.49 - 3.53 (m, 2H); 3.69 - 3.86 (m, 4H); 4.59 - 4.64 (dd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz, 1H); 4.85 (s, 2H); 6.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.11 - 7.14 (m, 1H); 7.32 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H); 7.44 - 7.47 (m, 1H); 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.67 (s, 1H).

**EXEMPLO 10.** (*R,S*)-4-[2-({6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluóretoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol



20

Obtido a partir de Intermediário 53 (0,90 g, 1,66 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel, usando cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (40:8:1) como eluente proporcionou (*R,S*)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluóretoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol (0,36 g, 55%) como um sólido bege.

25

ff  
Ø

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.27 - 1.30 (m, 4H); 1.41 - 1.56 (m, 4H); 2.51 - 2.77 (m, 4H); 3.51 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H); 3.53 (bs, 4H); 3.82 (t,  $J_{F-H} = 12.8$  Hz, 2H); 4.53 - 4.57 (m, 1H); 4.76 (s, 2H); 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 6.96 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H); 7.11 (dd,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 1.9$  Hz, 1H); 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.44 - 7.47 (m, 1H); 7.56 - 7.59 (m, 1H); 7.67 (s, 1H).

MS ( $M^+$ ): 502.

**Intermediário 54. (R,S)-3-{6-[2-(3-Aminofenil)-2,2-difluoretoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-one**

A uma solução do Intermediário 52 (4,65 g, 8,18 mmol) em tolueno (20 mL) foi adicionado bis(dibenzilidenoacetona)paládio (230 mg, 0,4 mmol), tri-terc-butilfosfina (83 mL, 0,4 mmol) e lítio bis(trimetilsilil)amida, 1M solução em hexano (9 mL, 9 mmol) sob uma atmosfera inerte. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com éter etílico (20 mL) e 2N HCl foi adicionado (0,25 mL). A camada orgânica foi lavada com 2N hidróxido de sódio (2 x 20 mL), água (20 mL) e salmoura (20 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ); e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/metanol (a partir de cloreto de metileno puro a 98:2) como eluente proporcionou o composto de título (2,71 g, 66 %) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.30 - 1.38 (m, 4H); 1.48 - 1.58 (m, 3H); 1.55 (s, 6H); 3.23 - 3.43 (m, 3H); 3.52 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H); 3.76 - 3.89 (m, 4H); 4.85 (s, 2H); 5.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 6.72 - 6.76 (m, 1H); 6.82 - 6.89 (m, 3H); 7.01 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H); 7.11 - 7.22 (m, 2H).

89  
φ

**Intermediário 55. (R,S)-N-{3-[2-({6-[5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)-1,1-diflúoretil]fenil}ureia**

A uma solução do Intermediário 54 (2,71 g, 5,4 mmol) em ácido acético (20 mL) e água (10 mL) foi adicionado uma solução de cianeto de potássio (0,87 g, 10,7 mmol) em água (20 mL). A mistura foi agitada durante a noite sob uma atmosfera inerte. A reação bruta foi diluída com água e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 15 mL) e salmoura (20 mL), secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrados. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e acetato de etila como eluente proporcionou o composto de título (2,2 g, 73%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.30 - 1.38 (m, 4H); 1.47 - 1.58 (m, 3H); 1.55 (s, 6H); 3.25 - 3.41 (m, 3H); 3.45 - 3.51 (m, 2H); 3.79 - 3.93 (m, 4H); 4.85 (s, 2H); 5.15 (bs, 2H); 5.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H); 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 7.12 - 7.16 (m, 2H); 7.30 - 7.38 (m, 2H); 7.88 - 7.90 (m, 1H); 8.00 (bs, 1H).

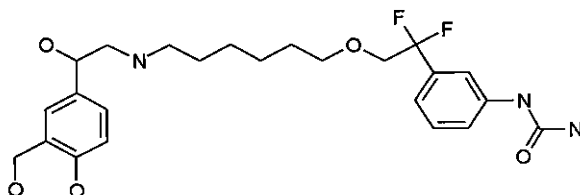
**Intermediário 56. (R,S)-N-(3-{2-[(6-{[2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino}hexil)oxi]-1,1-diflúoretil}fenil)ureia**

Obtido a partir de Intermediário 55 (2,2 g, 4 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 36. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (100:8:1) como eluente proporcionou o composto de título (1,12 g, 54%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 - 1.28 (m, 4H); 1.39 - 1.49 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 2.56 - 2.87 (m, 3H); 3.48 (t, J = 6.0

Hz, 2H); 3.69 - 3.86 (m, 4H); 4.68 (dd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 3.7$  Hz, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.95 (bs, 2H); 6.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.00 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H); 7.11 - 7.20 (m, 2H); 7.33 - 7.39 (m, 2H); 7.58 - 7.61 (m, 1H).

5 **EXEMPLO 11. (R,S)-N-[3-(1,1-Difluór-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]ureia**



Obtido a partir de Intermediário 56 (1,12 g, 2,15 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel, usando cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (40:8:1) como eluente proporcionou (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]-ureia (0,49 g, 46%) como um sólido bege.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ): 1.20 - 1.26 (m, 4H); 1.32 - 1.47 (m, 4H); 2.54 - 2.57 (m, 4H); 3.45 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H); 3.86 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.9$  Hz, 2H); 4.46 - 4.51 (m, 3H); 4.94 (bs, 1H); 5.04 (bs, 1H); 5.92 (s, 2H); 6.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 6.98 (dd,  $J_1 = 8.0$ ,  $J_2 = 1.9$  Hz, 1H); 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.25 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H); 7.32 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); 7.44 - 7.47 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.74 (s, 1H).

MS ( $\text{M}^+$ ): 481.

25 **Intermediário 57. 1-bromo-3-{2-[ (6-bromohexil)oxi]-1,1-difluóretil}benzeno**

Uma solução de álcool benzílico (3,2 mL, 30,9 mmol) em

91  
Ø

dimetilformamida (100 mL) foi resfriada a 0°C e 60% de hidreto de sódio (1,23 g, 30,9 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 hora, então resfriada a 0°C mais uma vez e uma solução do Intermediário 50 (12,72 g, 20,6 mmol) em dimetilformamida (65 mL) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada por 4 horas a temperatura ambiente. A reação bruta foi resfriada a 0°C e água (3 mL) foi adicionada e então foi concentrada. O resíduo foi dissolvido com cloreto de metileno (150 mL), lavado com água (2 x 75 mL) e salmoura (1 x 50 mL), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna com sílica gel e cloreto de metileno como eluente proporcionou o composto de título (5,1 g, 57%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 - 1.36 (m, 4H); 1.50 - 1.62 (m, 4H); 3.43 - 3.52 (m, 4H); 3.81 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H); 4.50 (s, 2H); 7.26 - 7.35 (m, 6H); 7.43 - 7.46 (m, 1H); 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

**Intermediário 58. [3-(2-([6-(benziloxi)hexil]oxi)-1,1-difluóretil)fenil]amina**

Obtido a partir de Intermediário 57 (5,04 g, 11,88 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 54. A purificação por cromatografia de coluna com sílica gel e cloreto de metileno/metanol (a partir de cloreto de metileno puro a 99:1) como eluente proporcionou o composto de título (3,9 g, 90 %) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.28 - 1.38 (m, 4 H); 1.52 - 1.66 (m, 4 H); 3.43 - 3.54 (m, 4 H); 3.80 (t, *J* = 13.5 Hz, 2 H); 4.50 (s, 2 H); 6.73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1 H); 6.81 - 6.82 (m, 1 H); 6.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H); 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H); 7.27 - 7.31 (m, 1 H); 7.32 - 7.38 (m, 4H).

**Intermediário 59. N-([3-(2-([6-(benziloxi)hexil]oxi)-1,1-diflúoretil)fenil]-amino)carbonil)glicinato de etila**

A uma solução do Intermediário 58 (3,9 g, 10,7 mmol) em cloreto de metileno (35 mL) foi adicionado isocianato acetato de etila (1,38 mL, 12,3 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. A reação bruta foi resfriada a 0°C e então metanol (2,3 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 0,5 hora e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna usando cloreto de metileno/metanol (a partir de cloreto de metileno puro a 98:2) como eluente proporcionou o composto de título (5,1 g, 95 %) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.27 - 1.36 (m, 7H); 1.49 - 1.65 (m, 4H); 3.51 (m, 4H); 3.80 (t, J<sub>F-H</sub> = 12.9 Hz, 2H); 4.02 (s, 2H); 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 4.53 (s, 2H); 7.13 - 7.18 (m, 2H); 7.30 - 7.36 (m, 6H); 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

**Intermediário 60. N-([3-(2-([6-(benziloxi)hexil]oxi)-1,1-diflúoretil)fenil]amino)carbonil)glicina**

A uma solução do Intermediário 59 (5,09 g, 10 mmol) em etanol (30 mL) foi adicionado 2N NaOH (18 mL, 35 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. A reação bruta foi concentrada e o resíduo foi diluído com acetato de etila (50 mL) e lavado com água (2 x 25 mL). A camada aquosa foi acidificada to pH 2 com HCl e então extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (4,23 g, 88%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.25 - 1.34 (m, 4H); 1.49 -

1.58 (m, 4H); 3.49 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H); 3.80 (t,  $J_{F-H} = 12.9$  Hz, 2H); 3.92 (s, 2H); 4.52 (s, 2H); 5.81 (bs, 1H); 7.15 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H); 7.29 - 7.34 (m, 6H); 7.40 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H); 7.66 (bs, 1H).

5                    **Intermediário 61. 3-[3-(2-[[6-(benziloxi)hexil]oxi]-1,1-diflúoretil)fenil] imidazolidine-2,4-diona**

Uma solução do Intermediário 60 (3,42 g, 7,4 mmol), água (20 mL) e HCl concentrado (5,5 mL) foi aquecida a 140°C por 12 horas. A reação foi resfriada. O bruto foi extraído com acetato de etila (50 mL) e lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL), água (2 x 20 mL) e salmoura (1 x 20mL), seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrado. O composto de título foi obtido (2,52 g, 76%) como um óleo.

15                    <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.33 (bs, 4H); 1.58 (bs, 4H); 3.43 - 3.54 (m, 4H); 3.84 (t,  $J_{F-H} = 13.0$  Hz, 2H); 4.13 (s, 2H); 4.49 (s, 2H); 5.56 (bs, 1H); 7.34 (bs, 6H); 7.53 (bs, 3H); 7.61 (s, 1H).

**Intermediário 62. 3-(3-{1,1-diflúor-2-[(6-hidroxi)hexil]oxi}etil)fenil) imidazolidine-2,4-diona**

20                    A uma solução do Intermediário 61 (2,52 g, 5,65 mmol) em etanol (120 mL) foi adicionado paládio em carvão (300 mg). A mistura foi hidrogenada a 40 psi por 4 horas. O catalisador foi filtrado através de Celite e o solvente removido sob pressão para proporcionar o composto de título (1,94 g, 96%) como um óleo.

25                    <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.23 - 1.32 (m, 4H); 1.50 - 1.59 (m, 3H); 3.50 - 3.62 (m, 4H); 3.73 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H); 3.86 (t,  $J_{F-H} = 12.8$  Hz, 2H); 4.17 (s, 2H); 5.99 (bs, 1H); 7.52 - 7.56 (m, 4H); 7.61 (bs, 1H).

**Intermediário 63. 6-{2-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-**

94  
8**il)fenil]-2,2-diflúoretoxi}hexil metanesulfonate**

Intermediário 62 (1,94 g, 5,45 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (15 mL) e trietilamina (1,21 mL, 8,72 mmol) foi então adicionada. A mistura foi resfriada a 0°C e uma solução  
5 de cloreto de metanosulfonila (0,680 mL, 8,72 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) foi lentamente adicionado na mesma temperatura. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A reação bruta foi resfriada a 0°C e então 50% de solução água/hidróxido de amônia (40 mL) foi adicionada. A camada  
10 orgânica foi lavada com água (2 x 40 mL), salmoura (1 x 40 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrado. O composto de título foi obtido (2,4 g, 100%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.34 - 1.43 (m, 4H); 1.54 - 1.72 (m, 6H); 3.0 (s, 3H); 3.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); 3.86 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 12.8 Hz, 2H); 4.17 (s, 2H); 5.88 (bs, 1H); 7.54 (bs, 4H);  
15 7.62 (bs, 1H).

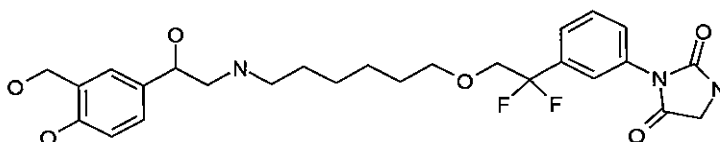
**Intermediário 64. 3-(3-{2-[(6-{[2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxiethyl]amino}hexil)oxi]-1,1-diflúoretil}fenil)imidazolidine-2,4-diona**

20 A uma solução do Intermediário 63 (2,4 g, 5,4 mmol) em dimetilformamida (30 mL) foi adicionado (*R,S*)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (1,64 g, 7,33 mmol) e brometo de tetrabutylamônia (1,74 g, 5,4 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 98 horas. A reação bruta foi  
25 concentrada e o resíduo foi diluído com cloreto de metileno (50 mL) e lavado com água (2 x 25 mL). A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna usando cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (100:8:1) como eluente

proporcionou o composto de título (0,67 g, 22 %) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 - 1.33 (m, 3H); 1.54 (s, 6H); 2.57 - 2.67 (m, 3H); 2.82 - 2.87 (m, 1H); 3.52 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H); 3.69 - 3.76 (m, 2H); 3.81 - 3.90 (m, 2H); 4.13 (s, 2H);  
5 4.64 (dd,  $J_1 = 9.2$  Hz,  $J_2 = 3.4$  Hz, 1H); 4.85 (s, 2H); 6.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.13 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.1$  Hz, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.51 - 7.56 (m, 2H); 7.62 (bs, 1H).

**EXEMPLO 12. (R,S)-3-[3-(1,1-difluór-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]imidazolidine-2,4-diona**



Obtido a partir de Intermediário 64 (0,67 g, 1,20 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A purificação por  
15 coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/etanol/hidróxido de amônia (40:8:1) como eluente proporcionou 3-[3-(1,1-difluór-2-{[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]  
imidazolidine-2,4-diona (0,04 g, 10%) como um óleo.

20  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido- $\text{D}_6$ ): 1.15 - 1.30 (m, 4H); 1.35 - 1.45 (m, 4H); 2.60 - 2.80 (m, 4H); 3.46 - 3.50 (m, 2H); 3.95 (t,  $J = 13.9$  Hz, 2H); 4.07 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.60 - 4.70 (m, 1H); 6.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H); 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.51 - 7.61 (m, 4H); 8.34 (bs, 1H).

25 **Intermediário 65. 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona**

A uma solução de 1-(3-metoxifenil)etanona (5,5 mL, 40 mmol) em clorofórmio (100 mL) foi adicionado gota a gota uma

92  
D

solução de bromo (2,05 mL, 40 mmol) em clorofórmio (20 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído em cloreto de metileno (50 mL) e lavado com água (2 x 25 mL). A  
5 camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna usando cloreto de metileno como eluente proporcionou o composto de título (8,44 g, 84%) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.9 (s, 3H); 4.5 (s, 2H); 7.14  
10 - 7.18 (dd,  $J = 7.8, 3.2$  Hz, 1H); 7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.51 - 7.58 (m, 2H).

**Intermediário 66. Etil (3-metoxifenil)(oxo)acetato**

Uma suspensão de dióxido de selênio (4,08 g, 37 mmol) em etanol (35 mL) foi refluída por 10 minutos e então,  
15 Intermediário 65 (8,44 g, 37 mmol) foi adicionado. A mistura foi refluída durante a noite. A reação resfriada foi filtrada através de Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com cloreto de metileno (50 mL), lavado com água (2 x 25 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrado. A purificação por  
20 coluna de cromatografia com sílica gel usando cloreto de metileno como eluente proporcionou o composto de título (4,12 g, 53 %) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 3.87 (s, 3H); 4.46 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H); 7.21 (dd,  $J = 8.2, 2.7$  Hz,  
25 1H); 7.42 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 7.54 - 7.59 (m, 2H).

**Intermediário 67. Diflúor(3-metoxifenil)acetato de etila**

Obtido a partir de Intermediário 66 (4,12 g, 20 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 1. Diflúor(3-  
30 metoxifenil)acetato de etila foi obtido (4,35 g, 94%) como um

óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 7.02 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

**Intermediário 68. 2,2-difluór-2-(3-metoxifenil)etanol**

Obtido a partir de Intermediário 67 (4,35 g, 19 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 2. O composto de título foi obtido (3,19 g, 90%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.84 (s, 3H); 3.97 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H); 6.99 - 7.11 (m, 3H); 7.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H).

**Intermediário 69. 1-{2-[(6-bromohexil)oxi]-1,1-difluóretil}-3-metoxibenzeno**

A uma solução resfriada de Intermediário 68 (3,19 g, 16,95 mmol) em dimetilformamida (20 mL) foi adicionado 60% hidreto de sódio (1,36 g, 33,9 mmol) e 1,6-dibromohexano (5,2 mL, 33,9 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O bruto foi diluído com cloreto de metileno (50 mL) e lavado com água (3 x 50 mL), seca (MgSO<sub>4</sub>) e concentrado. O excesso de 1,6-dibromohexano foi eliminado por destilação em pressão reduzida (*P* = 0.15 mm Hg - 0.18 mm Hg, *T* = 60°C - 65°C) e o bruto foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel usando cloreto de metileno como eluente. O composto de título foi obtido (3,41 g, 57 %) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 - 1.48 (m, 4H); 1.50 - 1.64 (m, 2H); 1.76 - 1.90 (m, 2H); 3.38 (t, *J* = 6.87 Hz, 2H); 3.52 (t, *J* = 6.457 Hz, 2H); 3.78 - 3.87 (m, 5H); 6.98 (dd, *J* = 8.24 Hz, *J* = 1.92 Hz, 1H); 7.05 - 7.10 (m, 2H); 7.34 (t, *J* = 7.97 Hz, 1H).

98  
8

Intermediário 70. 3-{6-[2,2-diflúor-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Obtido a partir de Intermediário 69 (3,41g, 9,7 mmol) e Intermediário 51 (1,37 g, 5,49 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 35. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e hexano / acetato de etila (1:2) como eluente proporcionou o composto de título (1,96 g, 69%) como um óleo.

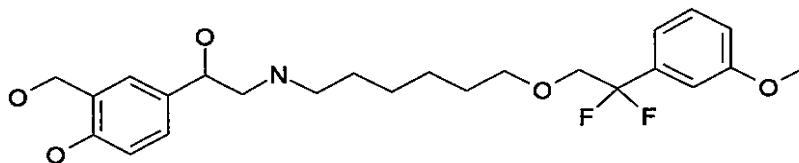
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 - 1.41 (m, 4H); 1.49 - 1.63 (m, 4H); 1.54 (s, 6H); 3.16 - 3.45 (m, 4H); 3.50 - 3.54 (m, 2H); 3.81 - 3.84 (m, 5H); 4.84 (s, 2H); 5.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.96 - 7.14 (m, 5H); 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

Intermediário 71. (R,S)- 2-({6-[2,2-diflúor-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil} amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Obtido a partir de Intermediário 70 (1,96 g, 3,77 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 36. O composto de título foi obtido (1,78 g, 96%) como um óleo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.22 - 1.38 (m, 4H); 1.49 - 1.63 (m, 4H); 1.53 (s, 6H); 2.53 - 2.74 (m, 4H); 2.81 - 2.90 (m, 1H); 3.46 - 3.57 (m, 2H); 3.81 - 3.84 (m, 5H); 4.60 - 4.70 (m, 1H); 4.84 (s, 2H); 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.96 - 7.14 (m, 5H); 7.34 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

EXEMPLO 13. (R,S)-4-[2-({6-[2,2-diflúor-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil} amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol

99  
7

Obtido a partir de Intermediário 71 (1,78 g, 3,61 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel e cloreto de metileno/metanol/trietilamina (91:8:1) como eluente proporcionou  
 5 (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluor-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol (1,52 g, 93%) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 - 1.34 (m, 4H); 1.43 - 1.50 (m, 2H); 1.56 - 1.69 (m, 2H); 2.85 (d,  $J = 20.1$  Hz, 4H);  
 10 3.48 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H); 3.72 - 3.87 (m, 5H); 4.49 (s, 2H); 4.80 (bs, 1H); 6.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 6.87 - 7.32 (m, 5H); 7.34 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H); 8.04 (bs, 1H).

**Intermediário 72. 8-(benziloxi)-5-((1R)-1-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-2-{[6-(2,2-difluor-2-feniletoksi)hexil]amino}etil)quinolin-2(1H)-ona**  
 15

A uma solução de (8-(benziloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)quinolin-2(1H)-ona (4,80 g, 9,83 mmol) e Intermediário 9 (3,04 g, 11,8 mmol) em dimetilsulfóxido (13,5 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (2,49g, 29,4 mmol) e iodeto de sódio (2,22 g, 14,8 mmol). A  
 20 mistura foi aquecida a  $140^\circ\text{C}$  por 2 horas. Após resfriamento, a reação foi diluída com água (40 mL) e extraída com éter dietílico (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 10 mL) e salmoura (20 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente  
 25 foi removido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (6,40 g, 98%) como um óleo.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.20 - 0.31 (m, 5H); 1.03 -

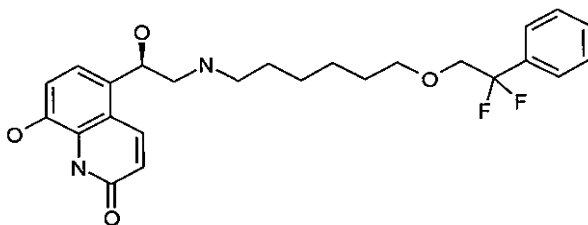
1.11 (m, 10H); 1.38 - 1.49 (m, 5H); 1.63 - 1.80 (m, 5H); 2.75 - 2.95 (m, 2H); 3.08 - 3.15 (m, 1H); 3.66 - 3.73 (m, 2H); 3.98 - 4.07 (m, 2H); 5.35 (s, 2H); 6.85 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H); 7.19 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H); 7.31 - 7.34 (m, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.58 - 7.65 (m, 6H); 7.69 - 7.71 (m, 2H); 8.50 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H).

**Intermediário 73.** 8-(benziloxi)-5-((1R)-2-{{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil] amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona

A uma solução do Intermediário 72 (6,4 g, 9,63 mmol) em tetrahidrofurano (60 mL) foi adicionado flureto de tetra-n-butil amônia (5,02 g, 19,26 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia de coluna usando cloreto de metileno/metanol (de 95:5 a 85:15) como eluente proporcionou 8-(benziloxi)-5-((1R)-2-{{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil] amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-one (1,1 g, 20%) como um óleo.

MS (M<sup>+</sup>): 550

**EXEMPLO 14.** 5-((1R)-2-{{[6-(2,2-diflúor-2-feniletoksi)hexil] amino}-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Obtido a partir de Intermediário 73 (1,10 g, 2,0 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 5. O óleo resultante foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com cloreto de metileno/metanol (95:5) para proporcionar o composto

J01  
\$

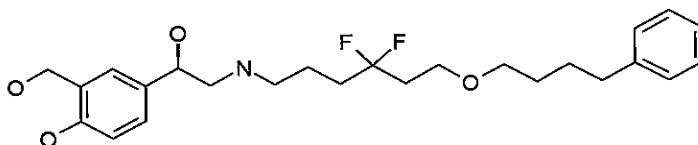
de título (0,50 g, 54%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, dimetilsulfóxido- $\text{D}_6$ ): 1.15 - 1.35 (m, 5H); 1.40 - 1.50 (m, 3H); 1.55 - 1.65 (m, 2H); 2.80 - 3.02 (m, 6H); 3.88 - 3.98 (m, 2H); 5.35 - 5.45 (m, 1H); 6.55 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H); 7.00 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H); 7.15 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H); 7.45 - 7.62 (m, 5H); 8.26 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H).

**Intermediário 74.** (1R)-2-([4,4-Difluór-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Obtido a partir de Intermediário 17 (0,39 g, 1,38 mmol) e (R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,62 g, 2,77 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 18. O composto de título foi obtido (0,42 g, 60%) como um óleo e foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

**EXEMPLO 15.** 4-((1R)-2-([4,4-Difluór-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol



Obtido a partir de Intermediário 74 (0,41 g, 0,83 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. O óleo resultante foi purificado por HPLC semi-preparativa para proporcionar o composto de título (0,12 g, 31%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.54 - 1.63 (m, 4H); 1.82 - 1.90 (m, 4H); 2.01 - 2.12 (m, 4H); 2.55 - 2.61 (m, 4H); 3.37 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 3.50 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 4.38 (bs, 2H); 4.78 (bs, 1H); 6.64 (bs, 1H); 6.83 (bs, 1H); 6.95 (bs, 1H); 7.12 - 7.26 (m, 5H); 8.34 (bs, 1H).

102 ~~1111~~  
\$MS (M<sup>+</sup>): 451.**Intermediário 75. 3-Oxo-3-fenilpropil acetato**

A uma solução de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (1,0 g, 5,93 mmol) em ácido acético (8 mL) foi adicionado acetato de sódio (2,43 g, 29,7 mmol) e iodeto de potássio (100 mg). A  
5 mistura foi aquecida em um tubo selado a 130°C durante a noite. Após resfriamento, a reação foi diluída com água (20 mL) e extraída com cloreto de metileno (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 50 mL), solução  
10 saturada de bicarbonato de sódio (2 x 50 mL) e salmoura (20 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (1,0 g, 88%) como um sólido laranja.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 2.03 (s, 3H); 3.32 (t, J = 6.0  
15 Hz, 2H); 4.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H); 7.40 - 7.63 (m, 3H); 7.89 - 8.02 (m, 2H).

MS (M<sup>+</sup>): 192.**Intermediário 76. 3,3-Difluór-3-fenilpropil acetato**

A uma suspensão de Intermediário 75 (1,0 g, 5,20 mmol)  
20 em bis(2-metoxietil)aminoenxofre trifluoreto (Deoxofluor®) (1,7 mL, 7,80 mmol) foi adicionado o complexo éter dimetílico trifluoreto de boro (99 mL, 0,78 mmol). A mistura foi aquecida durante a noite a 85°C e sob argônio. Após resfriamento a 0°C, a reação foi diluída com cloreto de metileno (10 mL) e então,  
25 solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) foi adicionada muito lentamente. A mistura foi extraída com cloreto de metileno (3 x 20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (2 x 20 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica  
30 gel eluindo com n-hexano/acetato de etila (a partir de n-hexano

103  
~~4/11/14~~  
\$

puro a 6:4) proporcionou o composto de título (0,30 g, 30%) como um óleo laranja.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.94 (s, 3H); 2.47 - 2.57 (m, 2H); 4.22 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 7.42 - 7.48 (m, 5H).

5                    **Intermediário 77. 3,3-Diflúor-3-fenilpropan-1-ol**

A uma suspensão de Intermediário 76 (0,30 g, 1,40 mol) em etanol (4 mL) foi adicionado uma solução de 35 % hidróxido de sódio (1 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A reação bruta foi diluída com cloreto de metileno (50 mL), lavada com água (1 x 30 mL) e 1N ácido hidrocloreídrico (2 x 30 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (0.22 g, 89%) como um óleo laranja, e foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

10                     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.36-2.52 (m, 2H); 3.85 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 7.44 - 7.51 (m, 5H).

**Intermediário 78. Éter 6-Bromohexil 3,3-diflúor-3-fenilpropílico**

Obtido a partir de Intermediário 77 (0,41 g, 0,83 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 69. O óleo resultante foi purificado por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com n-hexano/acetato de etila (a partir de n-hexano puro a 9:1) para proporcionar o composto de título (0,85 g of 66% de pureza, 64%) como um óleo.

25                     $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.42 - 1.47 (m, 4H); 1.81 - 1.89 (m, 4H); 2.46 - 2.51 (m, 2H); 3.32 - 3.43 (m, 4H); 3.54 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 7.42 - 7.47 (m, 5H).

**Intermediário 79. (R,S)-3-[6-(3,3-Diflúor-3-fenilpropoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-**

104  
~~104~~  
 7

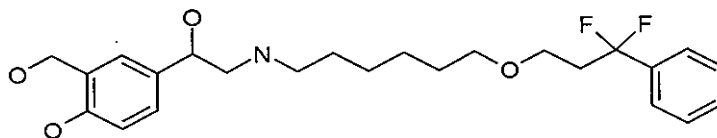
**oxazolidin-2-ona**

Obtido a partir de Intermediário 78 (0,85 g, of 66% de pureza, 1,86 mmol) e Intermediário 51 (0,93 g, 3,72 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 35. A purificação por  
 5 coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com n-hexano/acetato de etila (a partir de n-hexano puro a 1:1) proporcionou o composto de título (0,44 g, 47%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.32 - 1.61 (m, 8H); 1.54 (s, 6H); 2.46 (h,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.32 - 3.44 (m, 4H); 3.54 (t,  $J =$   
 10 6.0 Hz, 2H); 3.73 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 4.84 (s, 2H); 5.37 - 5.43 (m, 1H); 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); 7.00 (s, 1H); 7.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); 7.41 - 7.47 (m, 5H).

MS (M<sup>+</sup>): 503.

**EXEMPLO 16. (R,S)-4-(2-{[6-(3,3-Difluór-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi etil)-2-(hidroximetil)fenol**  
 15



Obtido a partir de Intermediário 79 (0,44 g, 1,0 mmol) pelos procedimentos descritos em Intermediário 36 e Exemplo 1. O  
 20 óleo resultante foi purificado por semi-preparativa HPLC para proporcionar o composto de título (44 mg, 10%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.22 - 1.66 (m, 8H); 1.87 -  
 25 2.03 (m, 4H); 2.40 - 2.54 (m, 4H); 3.29 - 3.38 (m, 2H); 3.50 - 3.56 (m, 2H); 4.49 (bs, 2H); 4.83 (bs, 1H); 6.68 - 6.89 (m, 1H); 6.91 - 6.93 (m, 1H); 7.01 (bs, 1H); 7.38 - 7.49 (m, 5H).

MS (M<sup>+</sup>): 437.

**Intermediário 80. Alila de éter 2,2-difluór-2-**

105  
~~105~~  
B**feniletílico**

Obtido a partir de Intermediário 6 (10,0 g, 63 mmol) e brometo de alila (6,5 mL, 76 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 11. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com cloreto de metileno proporcionou o composto de título (11,2 g, 89%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 3.76 - 3.90 (m, 2H); 3.98 - 4.12 (m, 2H); 5.14 - 5.32 (m, 2H); 5.70 - 5.90 (m, 1H); 7.35 - 7.59 (m, 5H).

10      **Intermediário 81. 3-(2,2-Difluór-2-feniletoksi)propan-1-ol**

Obtido a partir de Intermediário 80 (10,6 g, 53 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 12. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com acetato de etila/n-hexano (de 1:4 ao acetato de etila puro) proporcionou o composto de título (10,7 g, 96%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.80 (qt,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.66 - 3.73 (m, 4H); 3.86 (t,  $J_{\text{F-H}} = 12.9$  Hz, 2H), 7.43 - 7.54 (m, 5H).

20      **Intermediário 82. 3-(2,2-Difluór-2-feniletoksi)propanal**

Obtido a partir de Intermediário 81 (3,0 g, 14,4 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 13. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com cloreto de metileno proporcionou o composto de título (1,86 g, 60%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.67 (td,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 1.8$  Hz, 2H); 3.89 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.3$  Hz, 2H); 3.89 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 7.40 - 7.53 (m, 5H); 9.72 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H).

**Intermediário 83. 1-(2,2-Difluór-2-feniletoksi)hept-6-**

JUG  
/ / / / /  
D**en-3-ol**

Obtido a partir de Intermediário 82 (1,86 g, 8,7 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 14. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com acetato de etila/n-hexano (1:6) proporcionou o composto de título (1,24 g, 53%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.46 - 1.88 (m, 4H); 2.06 - 2.20 (m, 2H); 3.63 - 3.83 (m, 3H); 3.86 (t,  $J_{\text{F-H}} = 12.9$  Hz, 2H); 4.92 - 5.07 (m, 2H); 5.75 - 5.92 (m, 1H); 7.43 - 7.55 (m, 5H).

10

**Intermediário 84. 1-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)hept-6-en-3-ona**

Obtido a partir de Intermediário 83 (4,3 g, 15,8 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 13. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com acetato de etila/n-hexano (1:5) proporcionou o composto de título (1.82 g, 43%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 2.25 - 2.34 (m, 2H); 2.48 (dt,  $J_1 = 6.6$  Hz,  $J_2 = 1.6$  Hz, 2H); 2.64 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 3.81 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H); 3.87 (t,  $J_{\text{F-H}} = 13.3$  Hz, 2H); 4.94 - 5.06 (m, 2H); 5.67 - 5.87 (m, 1H); 7.41 - 7.52 (m, 5H).

20

**Intermediário 85. Éter 2,2-diflúor-2-feniletílico de 3,3-Diflúorhept-6-en-1-ila**

A uma solução resfriada de Intermediário 84 (1,6 g, 10 mmol) em cloreto de metileno (8 mL) foi adicionado DAST (4,70 mL, 40 mmol). A mistura foi agitada durante a noite a 40°C e sob argônio. A reação bruta foi diluída com cloreto de metileno (50 mL), lavado com água fria (25 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 25 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

25

104  
~~104~~  
 \$

cromatografia de coluna em sílica gel usando acetato de etila/n-hexano (de 1:8 a 1:6) como eluente. O composto de título foi obtido (600 mg, 21%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 1.80 - 1.94 (m, 2H); 2.08 - 2.24 (m, 4H); 3.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); 3.85 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 13.0 Hz, 2H); 4.97 - 5.06 (m, 2H); 5.70 - 5.81 (m, 1H) 7.44 - 7.50 (m, 5H).

**Intermediário 86. 6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)-4,4-diflúorhexanal**

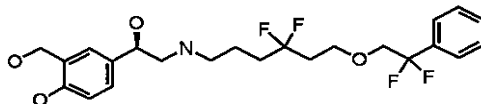
10 Obtido a partir de Intermediário 85 (0,80 g, 2,7 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 17. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com acetato de etila/n-hexano (1:5) proporcionou o composto de título (0,48 g, 60%) como um óleo.

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 2.05 - 2.19 (m, 4H); 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); 3.86 (t, *J*<sub>F-H</sub> = 13.0 Hz, 2H); 7.44 - 7.52 (m, 5H); 9.72 (s, 1H).

**Intermediário 87. (R)-2-([6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)-4,4-diflúorhexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol**

20 Obtido a partir de Intermediário 86 (0,49 g, 1,66 mmol) e (R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,74 g, 3,31 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 18. O composto de título foi obtido (0,50 g, 83%) como um óleo e  
 25 foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

**Exemplo 17. (R)-4-(2-([6-(2,2-Diflúor-2-feniletoksi)-4,4-diflúorhexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol**



Obtido a partir de Intermediário 87 (0,50 g, 1,0 mmol) pelo procedimento descrito no Exemplo 1. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel, eluindo com cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amônia (de 200:20:1 a 150:20:1) proporcionou (R)-4-(2-([6-(2,2-diflúor-2-feniletoxi)-4,4-diflúorhexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol (0,12 g, 26% rendimento geral) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 1.59 - 1.90 (m, 4H); 2.03 - 2.18 (m, 2H); 2.58 - 2.79 (m, 4H); 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 3.84 (t, J<sub>F-H</sub> = 13.3 Hz, 2H); 4.28 (bs, 4H); 4.55 - 4.59 (m, 1H); 4.69 (s, 2H); 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.32 - 7.50 (m, 5H).

MS (M<sup>+</sup>): 459.

15                      **Intermediário                      88.                      2,2-diflúor-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etila**

A uma solução de benzaldeído (3,0 g, 28 mmol) em tetrahidrofurano anídrico (80 mL) foi adicionado zinco (2,4 g, 36 mmol). A mistura foi aquecida a 75°C sob uma atmosfera inerte e 2-bromo-2,2-diflúoracetato de etila (4,4 mL, 34 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura foi aquecida sob as mesmas condições por 2 horas. Após resfriamento, 2N ácido hidrocloreídrico (25 mL) foi adicionado até o consumo completo do zinco não reagido. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A reação bruta foi dissolvido em éter etílico (150 mL) e lavada com salmoura (2 x 100 mL), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto de título foi obtido (6,4 g, 99%) como um óleo amarelo e foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

30                      <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H); 3.22

409  
8

(bs, 1H); 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 5.15 (dd,  $J_{1(F-H)} = 15.7$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H); 7.37 - 7.44 (m, 5H).

**Intermediário****89.****2,2-diflúor-3-****{[(metiltio)carbonotioil]oxi}-3-fenil propanoato de etila**

5 A uma solução do Intermediário 88 (6,4 g, 28 mmol) em dimetilformamida (50 mL) foi adicionado 1,5-diazabicyclo(5,4,0)undec-5-eno (DBU) (17,0 mL, 0,11 mol) e disulfeto de carbono (16,9 mL, 0,28 mol). A mistura foi agitada sob uma atmosfera inerte e a temperatura ambiente por 1 hora e 30

10 minutos. Então, iodeto de metila foi adicionado (17,5 mL, 280 mmol) e a mistura agitada sob as mesmas condições por 1 hora e 30 minutos. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida. O bruto foi tratado com água (200 mL) e extraído com acetato de etila (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (2 x

15 100 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com acetato de etila/n-hexano (a partir de n-hexano puro a 1:9) proporcionou o composto de título (6,8 g, 76%) como um óleo.

20  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 2.57 (s, 3H); 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 6.97 (dd,  $J_{1(F-H)} = 16.5$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz, 1H); 7.38 - 7.44 (m, 5H).

**Intermediário 90. 2,2-diflúor-3-fenilpropanoato de etila**

25 A uma solução do Intermediário 89 (8,0 g, 25 mmol) em dioxano (100 mL) foram adicionados óxido de difenilfosfina (5,0 g, 25 mmol) e peróxido de terc-butila (2,0 mL, 11 mmol). A mistura foi aquecida a  $110^\circ\text{C}$  sob uma atmosfera inerte por 48 horas. Após resfriamento, o solvente foi removido sob pressão

110  
Ø

reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com acetato de etila/n-hexano (1:8) proporcionou o composto de título (2,2 g, 42%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); 3.38  
5 (t,  $J_{\text{F-H}} = 16.3$  Hz, 2H); 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H); 7.24-7.33 (m, 5H).

#### Intermediário 91. 2,2-Diflúor-3-fenilpropan-1-ol

A uma solução resfriada de Intermediário 90 (2,2 g, 10,3 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado borohidreto de sódio  
10 (1,94 g, 51 mmol). A mistura foi agitada a 5°C por 20 minutos e a temperatura ambiente por 2 horas. A reação bruta foi adicionado água (1 mL) e o solventes reduzido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 mL) e lavado com salmoura (2 x 25 mL), seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrado. A purificação  
15 por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com acetato de etila/n-hexano 1:5 proporcionou o composto de título (0,75 g, 42%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.87 (bs, 1H); 3.25 (t,  $J_{\text{F-H}} = 16.5$  Hz, 2H); 3.67 (t,  $J_{\text{F-H}} = 12.5$  Hz, 2H); 7.27 - 7.36 (m, 5H).

#### 20 Intermediário 92. Éter 2,2-diflúor-3-fenilpropílico de 6-bromohexila

Obtido a partir de Intermediário 91 (0,75 g, 4,36 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 69. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo  
25 com n-hexano/acetato de etila (a partir de n-hexano puro a 40:1) proporcionou o composto de título (0.53 g, 36%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.40 - 1.52 (m, 4H); 1.57 - 1.68 (m, 2H); 1.83 - 1.94 (m, 2H); 3.23 (t,  $J_{\text{F-H}} = 16.5$  Hz, 2H); 3.39 - 3.53 (m, 6H); 7.28 - 7.40 (m, 5H).

111  
Ø

**Intermediário 93. (R,S)-3-[6-(2,2-Difluór-3-fenilpropoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

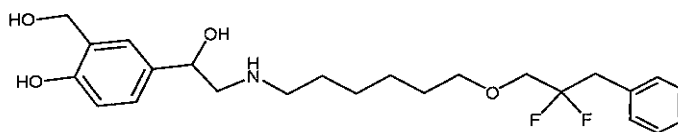
Obtido a partir de Intermediário 92 (0,53 g, 1,58 mmol) e Intermediário 51 (0,38 g, 1,52 mmol) pelo procedimento descrito no Intermediário 35. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com n-hexano/acetato de etila (de 5:1 a 1:1) proporcionou o composto de título (0,30 g, 39%) como um óleo.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Cl<sub>3</sub>CD): 1.33 - 1.44 (m, 4H); 1.52 - 1.67 (m, 4H); 1.54 (s, 6H); 3.23 (t, J = 16.8 Hz, 2H); 3.31 - 3.52 (m, 7H); 3.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 4.84 (s, 2H); 5.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.12 (dd, J<sub>1</sub> = 8.5 Hz, J<sub>2</sub> = 1.9 Hz, 1H); 7.27 - 7.33 (m, 5H).

MS (M<sup>+</sup>): 503.

**Exemplo 18. Hidrocloreto de (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluór-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidróxi etil)-2-(hidroximetil)fenol**

20



Uma solução do Intermediário 93 (30 mg, 0,06 mmol) em dioxano (1 mL) e concentrado ácido hidroclorídrico (0,1 mL) foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. A purificação por coluna de cromatografia com sílica gel eluindo com cloreto de metileno/metanol (de 15:1 a 10:1) proporcionou o composto de título (5 mg, 19%) como um óleo.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ ): 1.21 - 1.44 (m, 4H); 1.48 - 1.68 (m, 4H); 2.66 - 2.76 (m, 4H); 3.21 (t,  $J_{\text{F-H}} = 16.5$  Hz, 2H); 3.41 - 3.50 (m, 4H); 4.58 (bs, 8H); 6.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H); 6.93 - 6.98 (m, 2H); 7.23 - 7.36 (m, 5H).

5 MS (M<sup>+</sup>): 437

#### Composições farmacêuticas

As formulações farmacêuticas podem convenientemente estar presentes na forma de unidade de dosagem e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de trazer o ingrediente ativo em associação com o veículo. Em geral, as formulações são preparadas ao uniforme e intimamente trazer em associação o ingrediente ativo com os veículos líquidos ou os veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se

10 de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de trazer o ingrediente ativo em associação com o veículo. Em geral, as formulações são preparadas ao uniforme e intimamente trazer em associação o ingrediente ativo com os veículos líquidos ou os veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se

15 necessário, conformar o produto a formulação desejada.

As formulações da presente invenção adequadas para a administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas tais como cápsulas, saches ou tabletes, cada um dos quais contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo; como

20 um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou como uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado como um bolus, electuário ou pasta.

25 Uma formulação de xarope em geral irá consistir de uma suspensão ou solução do composto ou sal em um veículo líquido, por exemplo, etanol, óleo de amendoim, óleo de oliva, glicerina ou água com um aromatizante ou um colorante.

Quando a composição estiver na forma de tablete,

30 qualquer veículo farmacêutico usado rotineiramente para preparo

de formulações sólidas pode ser usado. Exemplos dos referidos veículos incluem, estearato de magnésio, talco, gelatina, acácia, ácido esteárico, amido, lactose e sucrose.

Um tablete pode ser produzido por compressão ou  
5 moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os tabletes comprimidos podem ser preparados ao se comprimir em uma máquina adequada o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um agente ligante, lubrificante, diluente inerte, lubrificante, de  
10 superfície ativa ou dispersante.

Os tabletes moldados podem ser produzidos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura de composto em pó umidificado com um diluente líquido inerte. Os tabletes podem ser  
15 opcionalmente revestidos ou cotados e podem ser formulados de modo a proporcionar uma liberação lenta ou controlada do ingrediente ativo no mesmo.

Quando a composição for na forma de cápsula, qualquer encapsulação de rotina é adequada, por exemplo, usando os veículos acima mencionados em uma cápsula de gelatina rígida.  
20 Quando a composição estiver na forma de uma cápsula de gelatina mole, qualquer veículo farmacêutico rotineiramente usado para a preparação de dispersões ou suspensões pode ser considerado, por exemplo, gomas aquosas, celulose, silicatos ou óleos, e são incorporados em uma cápsula de gelatina macia. As composições de  
25 pó seco para envio tópico ao pulmão por inalação podem por exemplo, estar presentes em cápsulas e cartuchos, por exemplo, de gelatina ou vesículas, por exemplo, de folha de alumínio laminada, para uso em um inalador ou insuflador. As formulações em geral contêm uma mistura de pó para inalação do composto da  
30 presente invenção em uma base de pó adequada (substância veículo)

tal como lactose ou amido. O uso de lactose é preferido.

Cada cápsula ou cartucho pode em geral conter 2 µg e 150 µg de cada ingrediente terapeuticamente ativo. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar presente sem excipientes.

A embalagem da formulação pode ser adequada párea a dose unitária ou para o envio de múltiplas doses. No caso do envio de múltiplas doses, a formulação pode ser pré-medida ou medida em uso. Inaladores de pó seco são assim classificados em três grupos: (a) doses única, (b) múltiplas doses unitárias e (c) dispositivos de múltiplas doses.

Para os inaladores do primeiro tipo, as doses únicas sendo pesadas pelos fabricantes em pequenos recipientes, que são em sua maioria cápsulas de gelatina rígidas. Uma cápsula tem que ser obtida a partir de uma caixa ou recipiente separado e inserida na área de receptáculo do inalador. Em seguida, a cápsula tem que ser aberta ou perfurada com pinos ou laminas de corte de modo a permitir que parte da corrente de ar inspirado passe através da cápsula para o aprisionamento do pó ou para descarregar o pó a partir da cápsula através das referidas perfurações por meio de força centrífuga durante a inalação. Após a inalação, a cápsula esvaziada tem que ser removida mais uma vez do inalador. Em sua maioria, a desmontagem do inalador é necessária para inserir e remover a cápsula, o que é uma operação que pode ser difícil e incomoda para alguns pacientes.

Outros inconvenientes relacionados ao uso de cápsulas de gelatina rígidas para pós de inalação são (a) a pobre proteção contra a captação de umidade a partir do ar ambiente, (b) problemas com abertura ou perfuração após as cápsulas terem sido anteriormente expostas a umidade relativa extrema, o que ocasiona

fragmentação ou indentação, e (c) inalação possível dos fragmentos da cápsula. Ademais, para uma série de inaladores e cápsula, a expulsão incompleta foi reportada (por exemplo, Nielsen et al., 1997).

5 Alguns inaladores de cápsula apresentam um cartucho a partir do qual as cápsulas individuais podem ser transferidas a uma câmara de recebimento, na qual a perfuração e o esvaziamento ocorre como descrito em WO 92/03175.

10 Outros inaladores de cápsula apresentam cartuchos com câmaras de cápsula que podem ser trazidas em alinhamento com o conduto de ar para a descarga da dose (por exemplo, WO91/02558 e GB 2242134). Os mesmos compreendem o tipo de inaladores de múltiplas doses unitárias junto com inaladores de vesícula, os  
15 quais apresentam uma série de doses unitárias para fornecimento em um disco ou em uma tira.

Os inaladores de vesícula proporcionam melhor proteção a unidade do medicamento do que os inaladores de cápsula. O acesso ao pó é obtido ao se perfurar a cobertura assim como a folha de vesícula, ou ao descascar a folha de cobertura. Quando a  
20 tira de vesícula é usada em vez de um disco, o número de doses pode ser aumentado, mas é inconveniente para o paciente de substituir uma tira vazia. Portanto, os referidos dispositivos são com frequência descartáveis com um sistema de dose incorporado, incluindo a técnica usada para transportar a tira e  
25 abrir os bolsos de vesícula.

Inaladores de múltiplas doses não contêm quantidades pré-medidas da formulação em pó. Os mesmos consistem de um recipiente relativamente largo e um princípio de medição de dose que tem que ser operado pelo paciente. O recipiente é equipado  
30 com múltiplas doses que são individualmente isoladas a partir do

116  
7

volume do pó por um deslocamento volumétrico. Existem diversos princípios de medição de dose, incluindo membranas giratórias (por exemplo, EP0069715) ou discos (por exemplo, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 e EP 0674533), cilindros giratórios (por exemplo EP 0166294; GB 2165159 e WO 92/09322) e cones giratórios (por exemplo, WO 92/00771), todos os quais dotados de cavidades as quais têm que ser preenchidas com pó a partir de outro recipiente. Outros dispositivos de múltiplas doses apresentam deslizadores de medição (por exemplo, US 5201308 e WO 97/00703) ou êmbolos de medição com uma reentrância local ou circunferencial para deslocar um determinado volume de pó a partir do recipiente para a câmara de envio ou um conduto de ar, por exemplo, EP 0505321, WO 92/04068 e WO 92/04928.

A medição reproduzível das doses é uma das maiores preocupações relativas aos dispositivos inaladores de múltiplas doses.

A formulação em pó tem que apresentar propriedades de fluxo boas e estáveis, pelo fato de que o preenchimento das cavidades ou taças de medição de dose ocorrer em sua maior parte sob a influência da força da gravidade. Para inaladores de dose única reabastecidos e de múltiplas doses únicas, a precisão da medição de dose e a capacidade de reprodução podem ser garantidos pelo fabricante. Os inaladores de múltiplas doses, por um lado, podem conter um número de doses muito mais elevado, enquanto que o número de manipulações para iniciar uma dose é em geral mais baixo.

Em virtude da corrente de ar inspiratória nos dispositivos de múltiplas doses ser com frequência reta através da cavidade de medição de dose, e pelo fato de que os sistemas de medição de dose rígidos e maciços dos inaladores de múltiplas

doses não podem ser agitados pela referida corrente de ar de inspiração, a massa de pó simplesmente entra a partir da cavidade e uma pequena desaglomeração é obtida durante a descarga.

Consequentemente, um meio de desintegração separado é necessário. Entretanto, na prática, os mesmos nem sempre fazem parte da configuração do inalador. Em virtude do alto número de doses nos dispositivos de múltiplas doses, a adesão de pó sobre as paredes internas dos condutos de ar e dos meios de desaglomeração deve ser minimizada e/ou a limpeza das referidas partes deve ser possível, sem afetar as doses residuais no dispositivo. Alguns inaladores de múltiplas doses apresentam recipientes de droga descartáveis que podem ser substituídos após um número prescrito de doses terem sido usadas (por exemplo, WO 97/000703). Para os referidos inaladores de múltiplas doses semi-permanentes, a necessidade de evitar o acúmulo de droga é ainda mais severa.

Além das aplicações através de inaladores de pó seco, as composições da presente invenção podem ser administradas em aerossóis que operam por meio de gases propelentes ou por meio dos assim chamados atomizadores, por meio dos quais soluções de substâncias farmacologicamente ativas podem ser pulverizadas sob alta pressão de modo que resulta uma nevoa de partículas inaláveis. A vantagem dos referidos atomizadores é que o uso de gases propelentes pode ser completamente dispensado.

Os referidos atomizadores são descritos, por exemplo, no pedido de patente PCT No. WO 91/14468 e no pedido de patente internacional No. 97/12687, sendo feitas aqui referências aos conteúdos dos mesmos.

As composições de spray para envio tópico aos pulmões por inalação podem, por exemplo, ser formuladas como soluções ou

suspensões aquosas ou como aerossóis enviados através de embalagens pressurizadas, tais como um inalador de dose medida, com o uso de um propelente liquefeito adequado. As composições de aerossol adequadas para inalação podem ou ser uma suspensão ou  
5 uma solução e em geral contêm o ingrediente ativo e um propelente adequado tal como fluorocarbono ou clorofluorcarbono contendo hidrogênio ou misturas dos mesmos, em particular hidrofluoralcenos, por exemplo, diclorodifluormetano, triclorofluormetano, diclorotetra-fluoretano, em especial, 1,1,  
10 1,2-tetrafluoretano, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluor-n-propano ou misturas dos mesmos. Dióxido de carbono ou outro gás adequado pode também ser usado como o propelente.

A composição aerossol pode ser livre de excipientes ou pode opcionalmente conter excipientes de formulação adicional bem  
15 conhecida na técnica tal como os tensoativos, por exemplo, ácido oléico ou lecitina e co-solventes, por exemplo, etanol. As formulações pressurizadas em geral serão retidas em um cartucho (por exemplo, um cartucho de alumínio) fechado com uma válvula (por exemplo, uma válvula de medição) e equipado em um acionador  
20 proporcionado com um bocal.

Os medicamentos para a administração por inalação, desejavelmente apresentam um tamanho de partícula controlado. O tamanho de partícula ideal para a inalação no sistema brônquico é em geral de 1  $\mu$  a 10  $\mu$ , preferivelmente de 2  $\mu$  - 5  $\mu$ .  
25 Partículas dotadas de um tamanho superior a 20  $\mu$  soa em geral muito grandes quando inaladas para alcançar as vias aéreas pequenas. Para se alcançar os referidos tamanhos, as partículas do ingrediente ativo como produzidas podem ser reduzidas em tamanho por meios convencionais, por exemplo, por micronização. A  
30 fração desejada pode ser separada por classificação a ar ou

peneiramento. De forma preferida, as partículas serão cristalinas.

Alcançar uma alta capacidade de reprodução de dose com pós micronizados é difícil em virtude da pobre capacidade de  
5 fluxo dos mesmos e da extrema tendência à aglomeração. Para aprimorar a eficácia das composições de pó seco, as partículas devem ser grandes enquanto ainda no inalador, mas pequenas quando descarregadas no trato respiratório. Assim, um excipiente tal como lactose ou glicose é em geral empregado. O tamanho de  
10 partícula do excipiente será em geral muito maior do que o medicamento inalado na presente invenção. Quando o excipiente for lactose, o mesmo estará tipicamente presente como lactose triturada, preferivelmente monohidrato de lactose  $\alpha$  cristalina. Composições de aerossol pressurizado serão em geral preenchidas  
15 em cartuchos equipados com uma válvula, em especial com uma válvula de medição. Os cartuchos podem opcionalmente ser revestidos com um material plástico, por exemplo, um polímero de clorofluorcarbono como descrito em WO96/32150. Os cartuchos serão equipados em um acionador adaptado para envio bucal.

20 Tipicamente, as composições para envio nasal incluem aquelas mencionadas acima para inalação e adicionalmente incluem composições não pressurizadas na forma de uma solução ou suspensão em um veículo inerte tal como água, opcionalmente em combinação com excipientes convencionais tais como tampões,  
25 antimicrobianos, agentes modificadores de tonicidade, e agentes modificadores de viscosidade que podem ser administrados pela bomba nasal.

Formulações dérmicas e transdérmicas típicas compreendem um veículo aquoso ou não aquoso convencional, por  
30 exemplo, um creme, um unguento, loção ou pasta ou são na forma de

120  
8

um emplastro, adesivo ou membrana medicada.

De forma preferida, a composição se apresenta em forma de dosagem unitária, por exemplo, um tablete, cápsula ou dose de aerossol medida, de modo que o paciente pode administrar uma  
5 única dose.

Cada unidade de dosagem contém adequadamente de 1 µg a 100 µg, e preferivelmente de 5 µg a 50 µg de um β2-agonista de acordo com a presente invenção.

A quantidade de cada agente ativo que é necessária  
10 para alcançar o efeito terapêutico, evidentemente, irá variar com o agente ativo particular, com a via de administração, com o indivíduo em tratamento e com a desordem particular ou doença sendo tratada.

Os ingredientes ativos podem ser administrados a  
15 partir de 1 a 6 vezes por dia, o suficiente para exibir a atividade desejada. De forma preferida, os ingredientes ativos são administrados uma ou duas vezes ao dia.

As composições da presente invenção podem  
20 opcionalmente compreender uma ou mais substâncias ativas que são conhecidas por serem úteis no tratamento das desordens respiratórias, tais como os inibidores de PDE4, corticosteróides ou glicocorticóides e/ou anticolinérgicos.

Exemplos de inibidores de PDE4 que podem ser combinados com β2-agonistas são denbufilina, rolipram,  
25 cipanfilina, arofilina, filaminast, piclaminast, mesopram, hidrocloreto de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-Dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico, (R)-(+) -4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobenzil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida,  
30 9-(2-

Fluorobenzil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrollo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridina-4-carboxamida, hidrocloreto de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibenzil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis* [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) e os compostos reivindicados nos pedidos de patente de número WO03/097613 e PCT/EP03/14722 e no pedido de patente Espanhola de número P200302613.

Exemplos de corticosteroides e glicocorticóides adequados que podem ser combinados com  $\beta$ 2-agonistas são prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflaacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triancinolona acetona, fluocinolona acetona, cluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredane, aceponato de hidrocortisona, predniccarbato, dipropionato de aclometasona, halometasona, metilprednosilona, suleptanato, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolid, prednisona, fosfato de sódio de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetate de hidrocortisona, succinato de sódio de hidrocortisona, fosfato de sódio de prednisolona e probutato de hidrocortisona.

122  
\$

Exemplos de antagonistas M3 adequados (anticolinérgicos) que podem ser combinados com  $\beta$ 2-agonistas são os sais de tiotrópio, sais de oxitrópio, sais de flutrópio, sais de ipratrópio, sais de glicopirrônio, sais de trospio,

5 revatropato, espatropato, sais de 3-[2-Hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, sais de 1-(2-Feniletal)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano, sais de ester de endo-8-metil-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il de ácido 2-oxo-1,2,3,4-

10 tetrahydroquinazolina-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-Benzilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-Aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-

15 metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Baniu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(Ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-

20 ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Baniu CPTP), éster de 4-(3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butinil de ácido 2(R)-Ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético (Ranbaxi 364057), UCB-101333, Merck's OrM3, sais de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-

25 azoniatricicclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sais de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatricicclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano, sais de éster de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatricicclo[3.3.1.0\*2,4\*]nonano de ácido 9-metil-9H-fluoreno-9-carboxílico, todos os mesmos

30 opcionalmente na forma de seus racematos, seus enantiômeros, seus

diastereômeros e misturas dos mesmos, e opcionalmente na forma de seus sais de adição ácida farmacologicamente compatíveis. Dentre os sais, cloretos, brometos, iodetos e metanosulfonatos são os preferidos.

5 As combinações da presente invenção podem ser usadas no tratamento de doenças respiratórias, onde o uso de agentes bromcodilatadores é esperado ter um efeito benéfico, por exemplo, asma, bronquite aguda ou crônica, enfisema, ou doença pulmonar obstrutiva crônica.

10 Os compostos ativos na combinação, por exemplo, o  $\beta$ 2-agonista da presente invenção e os inibidores de PDE4, corticosteróides ou glicocorticóides e/ou anticolinérgicos podem ser administrados juntos na mesma composição farmacêutica ou em diferentes composições pretendidas para administração separada, 15 simultânea, concomitante ou seqüencial pela mesma via ou por via diferente.

É contemplado que todos os agentes ativos podem ser administrados ao mesmo tempo, ou em tempo muito próximo. Alternativamente, um ou dois agentes ativos podem ser 20 administrados pela manhã e o(s) outro(s) posteriormente no dia. Ou ainda em outro cenário, um ou dois agentes ativos podem ser administrados duas vezes ao dia e o(s) outro(s) uma vez ao dia, seja ao mesmo tempo em que a dosagem de duas vezes ao dia ocorreu ou separadamente. De forma preferida, pelo menos dois, e de forma 25 ainda mais preferida pelo menos todos, os agentes ativos são administrados juntos ao mesmo tempo. De forma preferida, pelo menos dois, e de forma ainda mais preferida, todos os agentes ativos podem ser administrados como uma mistura.

As composições de substância ativa de acordo com a 30 presente invenção são preferivelmente administradas na forma de

124  
\$

composições para inalação enviadas com a ajuda de inaladores, em especial inaladores de pó seco, entretanto, qualquer outra forma de aplicação parenteral ou oral é possível. Aqui, a aplicação das composições inaladas incorporam a forma de aplicação preferida, em especial, na terapia de doenças pulmonares obstrutivas para o tratamento da asma.

Veículos adequados adicionais para as formulações dos compostos ativos da presente invenção podem ser encontrados em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000. Os exemplos não limitativos a seguir ilustram composições farmacêuticas representativas da presente invenção.

Formulação do Exemplo 1 (Suspensão oral)

| Ingrediente             | Quantidade    |
|-------------------------|---------------|
| Composto ativo          | 3 mg          |
| Ácido Cítrico           | 0,5 g         |
| Cloreto de sódio        | 2,0 g         |
| Metil parabeno          | 0,1 g         |
| Açúcar granulado        | 25 g          |
| Sorbitol (solução a70%) | 11 g          |
| Veegum K                | 1,0 g         |
| Aromatizante            | 0,02 g        |
| Corante                 | 0,5 mg        |
| Água destilada          | q.s. a 100 mL |

Formulação do Exemplo 2 (Cápsula de gelatina rígida para a administração oral)

| Ingrediente           | Quantidade |
|-----------------------|------------|
| Composto ativo        | 1 mg       |
| Lactose               | 150 mg     |
| Estearato de Magnésio | 3 mg       |

5 Formulação do Exemplo 3 (Cartucho de Gelatina para inalação)

| Ingrediente                 | Quantidade |
|-----------------------------|------------|
| Composto ativo (micronized) | 0,2 mg     |
| Lactose                     | 25 mg      |

Formulação do Exemplo 4 (Formulação para inalação com um DPI)

| Ingrediente                  | Quantidade |
|------------------------------|------------|
| Composto ativo (micronizado) | 15 mg      |
| Lactose                      | 3000 mg    |

10 Formulação do Exemplo 5 (Formulação para um MDI)

| Ingrediente                         | Quantidade    |
|-------------------------------------|---------------|
| Composto ativo (micronizado)        | 10 g          |
| 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano | q.s. a 200 mL |

Testes biológicos

Os compostos da presente invenção, e os sais

126  
\$

farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos exibem atividade biológica e são úteis para tratamento médico. A capacidade de um composto de se ligar aos receptores  $\beta$  adrenérgicos, assim como a sua seletividade, potência agonista, e atividade intrínseca pode ser demonstrada usando os Testes de A a E abaixo, ou pode ser demonstrada usando outros testes que são conhecidos na técnica.

## TESTE A

Testes de Ligação a Receptor  $\beta 1$  e  $\beta 2$  Adrenérgicos Humano

10 O estudo de ligação aos receptores  $\beta 1$  e  $\beta 2$  Adrenérgicos Humano foi realizado usando membranas comerciais preparadas a partir de células Sf9 onde as mesmas foram super expressadas (Perkin Elmer).

As suspensões de membrana (16  $\mu\text{g}$ /cavidade para  $\beta 1$  e 5  $\mu\text{g}$ /cavidade para  $\beta 2$ ) em um teste de tampão, 75 mM Tris/HCl com 12,5 mM  $\text{MgCl}_2$  e 2 mM EDTA pH = 7,4, foram incubados com 0,14 nM  $^3\text{H}$ -CGP12177 (Amersham) e concentrações diferentes dos compostos de teste, em um volume final de 250  $\mu\text{L}$ , em placas GFC Multiscreen de 96 cavidades (Millipore) pré-tratadas com + 0,3% de PEI. A 20 ligação não específica foi medida na presença de 1  $\mu\text{M}$  de propanolol. A incubação ocorreu por 60 minutos a temperatura ambiente e com agitação suave. As reações de ligação foram terminadas por filtração e lavadas com 1,5 volumes de Tris/HCl 50 mM pH = 7,4. A afinidade de cada composto de teste ao receptor 25 foi determinada ao se usar pelo menos seis rodadas de concentrações diferentes em duplicata. Os valores de  $\text{IC}_{50}$  foram obtidos por regressão não linear usando SAS.

Os compostos exemplificados da presente invenção foram encontrados possuir valores de  $\text{IC}_{50}$  inferiores a 25 nM para o 30 receptor  $\beta 2$  e mais de 140 nM para o receptor  $\beta 1$ .

127  
φ

## TESTE B

Teste de Ligação a Receptor  $\beta 3$  Adrenérgico Humano

As membranas preparadas a partir de células SK-N-MC de neurotumor provenientes da American Type Culture Collection foram usadas como uma fonte de receptor  $\beta 3$ . As células forma desenvolvidas, e a membrana preparada seguindo os métodos descritos em P.K. Curran and P.H. Fishman, *Cell. Signal*, 1996, 8 (5), 355 - 364.

O procedimento de teste como detalhado na publicação mencionada pode ser resumido como a seguir: a linhagem celular SK-N-MC expressa tanto o receptor  $\beta 1$  como o  $\beta 3$  e por esta razão, para a ligação seletiva a  $\beta 3$ , membranas forma incubadas com 1 nM  $^{125}\text{I}$ -CYP ((-)-3- $^{125}\text{I}$ )iodocianopindolol (Amersham)) e 0,3  $\mu\text{M}$  CGP20712A (um antagonista  $\beta 1$ ) em 50 mM HEPES, 4 mM  $\text{MgCl}_2$  e 0,4% de albumina de soro bovino, pH = 7,5 (tampão de teste), e diferentes concentrações dos compostos de teste. O volume final do teste foi de 250  $\mu\text{L}$ . A ligação não específica foi definida por 100  $\mu\text{M}$  de alprenolol. As amostras foram incubadas por 90 minutos a 30°C com agitação.

As reações de ligação foram terminadas por filtragem através de membranas Whatman GF/C, pré-umidificadas em tampão de teste a 4°C, usando um dispositivo de coleta BRANDEL M-24. Os filtros foram lavados por três vezes com 4 mL cada um de 50 mM Tris/HCl e 4 mM  $\text{MgCl}_2$  pH 7,4, e a radioatividade, retida nos filtros foi medida.

A afinidade de cada composto de teste ao receptor foi determinada ao usar pelo menos oito concentrações diferentes rodadas em duplicata. Os valores de  $\text{IC}_{50}$  foram obtidos por regressão não linear usando SAS. Os compostos exemplificados da presente invenção foram observados ter valores de  $\text{IC}_{50}$  superiores

128  
φ

a 1200 nM para os receptores  $\beta 3$ .

#### TESTE C

Determinação da atividade agonista, instalação e compensação na traquéia de porco da guiné estimulada eletricamente.

#### Preparação de tira de traquéia isolada

Porcos da guiné machos adultos (400 g - 500 g) foram exterminados por um golpe na cabeça com retirada do sangue subsequente, e as traquéias foram cortadas e dispostas em solução de Krebs em um prato Petri. O tecido conectivo aderente foi dissecado e a luz gentilmente enxaguada com solução de Krebs. Cada traquéia foi dissecada em anéis contendo de 3 - 4 faixas de cartilagem e os anéis abertos para formar tiras ao se seccionar através da cartilagem no lado oposto à faixa de musculatura lisa. Um fio de algodão longo foi fixado à cartilagem em uma extremidade da tira para fixação ao calibre de tensão, e uma alça de algodão na outra extremidade para ancoragem do tecido na câmara de superfusão contendo 2,8  $\mu$ M indometacina. Eletrodos de platina bipolares foram posicionados em paralelo com e em proximidade com o tecido superfundido. Os tecidos foram então deixados por uma hora para estabilizar.

#### Estimulação Elétrica

A estimulação elétrica (Coleman & Nials, 1989) foi enviado como pulsos de ondas quadradas de trens de 10 segundos a cada 2 minutos a uma frequência de 5 Hz e uma duração de 0,1 ms. Em cada experimento, a voltagem foi escolhida em seguida da construção de uma curva de resposta dependente de voltagem a partir de 8 V - 16 V e selecionar uma dose supra máxima dentro de 10% - 15% da resposta máxima. Para estabelecer a linha de base, tiras de traquéia foram estimuladas por um mínimo de 20 minutos

(10 picos) na referida voltagem supra máxima.

#### Superfusão de Tecido

O equipamento de superfusão empregado nos referidos experimentos foi descrito anteriormente (Coleman & Nials, 1989).

- 5 As preparações foram montadas sob uma tensão de repouso de 1 g. Por toda a duração do experimento, as tiras de traquéia foram superfundidas em um coeficiente de 2 mL min<sup>-1</sup> com solução de Krebs Henseleit oxigenada (5% CO<sub>2</sub> em O<sub>2</sub>) a 37°C.

#### Preparação da Droga

- 10 Soluções de estoque de droga foram preparadas ao se dissolver os compostos em água. As soluções de estoque foram então diluídas em solução de Krebs Henseleit para preparar diferentes faixas de concentrações para cada composto.

#### Determinação da atividade agonista

- 15 A atividade agonista foi determinada ao se sequencialmente infundir crescentes concentrações de droga preparada na solução de Krebs durante 30 minutos. A magnitude de cada resposta foi medida e expressa como um percentual de inibição por sobre as resposta contrátil eletricamente induzida.
- 20 Valores de potência para as agonistas  $\beta$ -adrenoreceptores foram expressos em termos absolutos (concentração necessária para induzir uma inibição de 50%, EC<sub>50</sub>).

#### Determinação da Instalação da Ação

- 25 O tempo para se alcançar uma instalação de 50% da ação (instalação T<sub>50</sub>) é definido como o tempo que decorre da administração da droga agonista para alcançar 50% da resposta máxima em uma concentração de droga EC<sub>50</sub>.

- O tempo para se alcançar a instalação máxima da ação (T<sub>max</sub>) é definido como o tempo que decorre a partir da
- 30 administração da droga agonista para alcançar 100% de resposta

máxima em uma concentração de  $EC_{50}$  da droga.

#### Determinação da Compensação da Ação

O tempo para 50% da compensação da ação é definido como o tempo decorrido a partir do final da administração da droga para alcançar 50% de recuperação de relaxamento.

No mesmo experimento, a compensação da ação foi também expressa como o percentual de recuperação alcançado 8 horas após a administração da droga.

Os compostos exemplificados da presente invenção que foram testados no presente teste apresentaram valores de  $EC_{50}$  inferior a 10 nM com mais de 500 minutos como o tempo para 50% de recuperação.

#### TESTE D

Broncoespasmo induzido a histamina em porcos da guiné conscientes

#### Compostos de Teste e Produtos

Os compostos de teste foram dissolvidos em água destilada. Alguns dos mesmos precisaram ser dissolvidos usando 10% de polietileno glicol 300. HCl de Histamina foi fornecida pela Sigma (código H 7250) e dissolvido em água destilada.

#### Procedimento Experimental

Porcos da guiné machos (325 g - 450 g) foram fornecidos por Harlan (Holanda), e mantidos a uma temperatura constante de  $22 \pm 2^{\circ}C$ , umidade de 40% - 70% com 10 ciclos de ar ambiente por hora. Os porcos foram iluminados com luz artificial em ciclos de 12 horas (de 07:00 às 19:00). Um mínimo de 5 dias de período de aclimatação foi implementado antes dos animais serem dosados com os compostos de teste. Os animais jejuaram por 18 horas antes do experimento com água à vontade.

Cinco animais por sessão foram dispostos em uma caixa

de metacrilato (47 cm x 27 cm x 27 cm) que foi conectada a um nebulizador ultra-sônico (Devilbiss Ultraneb 2000, Somerset, PA, USA). Os compostos de teste (agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos) foram administrados por aerossol durante 30 segundos em concentrações entre 0,1  $\mu$ g/mL e 1000  $\mu$ g/mL. Seja 5 min. ou 180 min. após a administração dos compostos de teste, 250  $\mu$ g/mL de histamina foi nebulizada durante 30 s para induzir broncoespasmo. Os animais foram observados por 5 minutos após a administração da histamina e o tempo decorrido a partir da administração para o primeiro broncoespasmo foi registrado.

Determinação da atividade, duração da ação e cálculos

Para cada tratamento e dosagem, o percentual de demora do broncoespasmo foi calculado usando a fórmula a seguir: % de retardo de broncoespasmo =  $[(t' - t) / (t_{\max} - t)] \times 100$ , onde  $T_{\max}$  = tempo de observação máxima (5 min.),  $t$  = tempo decorrido para o primeiro broncoespasmo nos animais do grupo de controle, e  $t'$  = tempo decorrido para o primeiro broncoespasmo nos animais tratados com o composto. A  $EC_{50}$  foi definida como a concentração da dose que ocasiona 50% de retardo do broncoespasmo. Um  $EC_{50}$  foi calculado para os compostos administrados em 5 min. Ou 180 min. Antes do desafio com histamina e foram nomeados  $EC_{50}$  em 5 min. e  $EC_{50}$  em 180 min., respectivamente.

A duração da ação dos compostos de teste foi determinada pela proporção de  $EC_{50}$  5 min./ $EC_{50}$  180 min. Os compostos que exibiram uma proporção de  $EC_{50}$  5 min./ $EC_{50}$  180 min abaixo de 100 foram considerados de longa atuação.

Os compostos exemplificados da presente invenção apresentaram longa duração de ação.

#### TESTE E

Broncoconstrição induzida a acetilcolina em porcos da

guiné.

#### Compostos de teste e produtos

Os compostos de teste foram dissolvidos em água destilada. Alguns dos mesmos precisaram ser dissolvidos usando um  
5 máximo de 10% de polietileno glicol 300. HCl de acetilcolina foi fornecido pela Sigma (código A 6625) e dissolvido em solução salina.

#### Procedimento Experimental

Porcos da guiné machos (450 g - 600 g) foram  
10 fornecidos por Harlan (Holanda), e mantidos a uma temperatura constante de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , umidade de 40% - 70% com 10 ciclos de ar ambiente por hora. Os porcos foram iluminados com luz artificial em ciclos de 12 horas (de 07:00 às 19:00). Um mínimo de 5 dias de  
15 período de aclimação foi implementado antes dos animais serem dosados com os compostos de teste. Os animais jejuaram por 18 horas antes do experimento com água à vontade.

Os porcos da guiné foram expostos a um aerossol de um composto de teste ou veículo. Os referidos aerossóis foram gerados a partir de soluções aquosa usando um nebulizador  
20 Devilbiss (Model Ultraneb 2000, Somerset, PA, SA). A mistura de gases ( $\text{CO}_2 = 5\%$ ,  $\text{O}_2 = 21\%$ ,  $\text{N}_2 = 74\%$ ) foi fluida através do nebulizador a 3L por minuto. O referido nebulizador foi conectado a uma caixa de metacrilato (17 cm x 17 cm x 25 cm) onde os animais foram dispostos um por sessão. Cada porco da guiné  
25 permaneceu na caixa por um total de 10 minutos. Aerossóis foram gerados a 0 min e 5 min. Durante 60 segundos cada um (aproximadamente 5 mL de solução foi nebulizada).

Concentrações de aerossol entre 0,1  $\mu\text{g/mL}$  e 300  $\mu\text{g/mL}$  dos compostos foi administrada. Os efeitos broncoprotetores dos  
30 compostos de teste foram avaliados uma hora ou vinte e quatro

horas após a dose com um sistema Mumed PR 800.

#### Determinação do efeito broncoprotetor e cálculos

Os porcos da guiné foram anestesiados com uma injeção intramuscular de cetamina (43,75 mg/kg), xilazina (83,5 mg/kg), e  
5 acepromazina (1,05 mg/kg) em um volume de 1 mL/kg. Após o campo cirúrgico ter sido raspado, uma incisão na linha mediana central de 2 cm - 3 cm do pescoço foi realizada. A veia jugular foi isolada e canulada com um cateter de polietileno (Portex Ld.) para permitir um bolus intravenoso de acetilcolina (10 µg/kg e 30  
10 µg/kg iv) em intervalos de 4 minutos. A artéria carótida foi canulada e a pressão sanguínea foi medida por um transdutor Bentley Tracer. A traquéia foi dissecada e canulada com um tubo de teflon e conectada a um pneumotacógrafo Fleisch para medir o fluxo de ar. Os animais foram ventilados usando uma bomba Ugo  
15 Basile, com um volume de 10 mL/kg a um coeficiente de 60 respirações por minuto. A pressão transpulmonar foi medida com uma cânula de esôfago (Venocath-14, Venisystems) conectada a um transdutor Celesco. Uma vez que as canulações foram completadas, um programa de computador de medição pulmonar Mumed permitiu a  
20 coleta de valores pulmonares. Os valores da linha basal estiveram dentro de uma faixa de 0,3 mL/cm H<sub>2</sub>O - 0,9 mL/cm H<sub>2</sub>O para conformidade e dentro da faixa de 0,1 cm H<sub>2</sub>O/mL - 0,199 cm H<sub>2</sub>O/mL por segundo para a resistência pulmonar (R<sub>L</sub>)

O efeito broncoprotetor dos compostos inalados foi  
25 determinado com a concentração do composto de teste causando uma inibição de 50% de broncoconstrição (EC<sub>50</sub>) induzida por acetilcolina a 30 µg/kg iv.

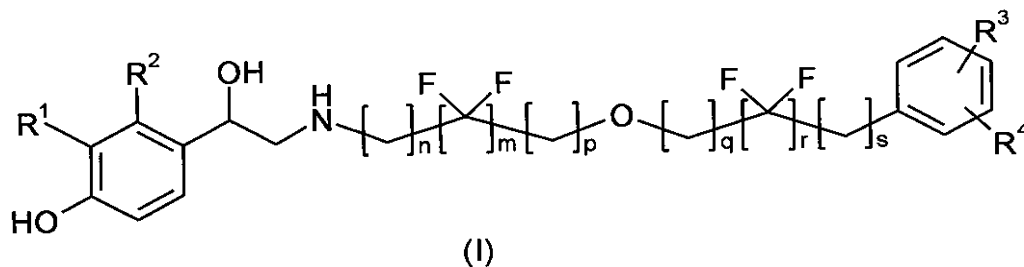
#### Determinação da Duração da Ação

Os compostos exemplificados da presente invenção  
30 apresentaram longa duração de ação.

## Reivindicações

1. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula

(I):



5 na qual:

- $R^1$  é um grupo selecionado a partir de  $-CH_2OH$ ,  $-NHC(O)H$  e

- $R^2$  é um átomo de hidrogênio; ou

- $R^1$  junto com  $R^2$  formam um grupo  $-NH-C(O)-CH=CH-$  onde

10 o átomo de nitrogênio é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém  $R^1$  e o átomo de carbono é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém  $R^2$

- $R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio e átomos de halogênio ou grupos selecionados a partir de  $-SO-R^5$ ,  $-SO_2-R^5$ ,  $-NH-$

15  $CO-NH_2$ ,  $-CONH_2$ , hidantoína, alquila  $C_{1-4}$ , alcóxi  $C_{1-4}$  e  $-SO_2NR^5R^6$

- $R^4$  é selecionado a partir de átomos de hidrogênio, átomos de halogênio e grupos alquila  $C_{1-4}$

- $R^5$  é um grupo alquila  $C_{1-4}$  ou grupo cicloalquila  $C_{3-8}$

- $R^6$  é independentemente selecionado a partir de

20 átomos de hidrogênio e grupos alquila  $C_{1-4}$ ,

- $n$ ,  $p$  e  $q$  são independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4

- $m$  e  $s$  são independentemente 0, 1, 2 ou 3

- $r$  é 0, 1 ou 2

desde que:

- Pelo menos um de  $m$  e  $r$  não é 0

25

• A soma  $n + m + p + q + r + s$  é 7, 8, 9, 10, 11, 12  
ou 13

• A soma  $q + r + s$  é 2, 3, 4, 5 ou 6  
ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato ou  
5 estereoisômero do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1,  
caracterizado pelo fato que pelo menos um de  $m$  e  $r$  é 1.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2,  
caracterizado pelo fato que a soma de  $m + r$  é 1.

10 4. Composto de acordo com qualquer uma das  
reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a soma de  
 $n + m + p + q + r + s$  é 8, 9 ou 10.

5. Composto de acordo com qualquer uma das  
reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a soma de  
15  $q + r + s$  é 2, 3 ou 4.

6. Composto de acordo com qualquer uma das  
reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que  $s$  é um  
número inteiro selecionado a partir de 0 e 1.

7. Composto de acordo com qualquer uma das  
20 reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a soma de  
 $n + p$  é 4, 5 ou 6.

8. Composto de acordo com qualquer uma das  
reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que a soma de  
 $q + s$  é 1, 2, 3, ou 4.

25 9. Composto de acordo com qualquer uma das  
reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que  $R^3$  é um  
átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo metila.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9,  
caracterizado pelo fato que  $R^3$  é um átomo de cloro ou de flúor.

30 11. Composto de acordo com a reivindicação 9,

caracterizado pelo fato que  $R^3$  é um grupo metila.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que  $R^4$  é um átomo de hidrogênio.

5 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 11, caracterizado pelo fato que  $R^4$  é um átomo de cloro.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato que m e s são  
10 iguais a 0, r e q são iguais a 1, a soma de n e p é igual a 6 e  $R^5$  e  $R^6$  são ambos átomos de hidrogênio.

15. Composto caracterizado pelo fato que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

(R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Diflúor-4-fenilbutóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol  
15 (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol  
(R,S)-4-(2-{[4,4-Diflúor-6-(4-fenilbutóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol  
20 (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-Diflúor-4-fenilbutóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol  
(R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-8-hidróxiquinolin-2(1H)-ona  
(R,S)-4-[2-({6-[2,2-Diflúor-2-(3-metilfenil)etóxi]hexil}amino)-1-hidróxi-etil]-2-(hidróximetil)fenol  
25 4-((1R)-2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol  
(R,S)-2-(Hidróximetil)-4-(1-hidróxi-2-{[4,4,5,5-

tetraflúor-6-(3-fenilpropóxi)hexil]amino}etil)fenol

(*R,S*)-[5-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-

feniletóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-hidróxifenil]formamida

(*R,S*)-4-[2-({6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-

5 diflúoretóxi]hexil]amino)-1-hidróxi-etil]-2-(hidróximetil)fenol

(*R,S*)-*N*-[3-(1,1-Diflúor-2-{[6-({2-hidróxi-2-[4-

hidróxi-3-

(hidróximetil)fenil]etil}amino)hexil]óxi}etil)fenil]ureia

(*R,S*)-3-[3-(1,1-diflúor-2-{[6-({2-hidróxi-2-[4-

10 hidróxi-3-(hidróximetil)

fenil]etil}amino)hexil]óxi}etil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

(*R,S*)-4-[2-({6-[2,2-diflúor-2-(3-

metóxifenil)etóxi]hexil]amino)-1-hidróxi-etil]-2-

(hidróximetil)fenol

15 5-((1*R*)-2-{[6-(2,2-diflúor-2-feniletóxi)hexil]amino}-

1-hidróxi-etil)-8-hidróxi-quinolin-2(1*H*)-one

4-((1*R*)-2-{[4,4-Diflúor-6-(4-fenilbutóxi)hexil]amino}-

1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol

(*R,S*)-4-(2-{[6-(3,3-Diflúor-3-

20 fenilpropóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol

(*R*)-4-(2-{[6-(2,2-Diflúor-2-feniletóxi)-4,4-

diflúorhexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol

hidrocloreto de (*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-diflúor-3-

fenilpropóxi)hexil]amino}-1-hidróxi-etil)-2-(hidróximetil)fenol

25 e os sais farmacêuticamente aceitáveis e solvatos dos  
mesmos.

16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15,

e um veículo farmacêuticamente aceitável.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato que a composição adicionalmente compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz  
5 de um ou mais outros agentes terapêuticos.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato que o agente terapêutico é um corticosteróide, um agente anticolinérgico, ou um inibidor de PDE4.

10 19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizada pelo fato que a composição é formulada para a administração por inalação.

20. Combinação, caracterizada pelo fato que compreende um composto de acordo qualquer uma das reivindicações de 1 a 15 e  
15 um ou mais outros agentes terapêuticos.

21. Combinação de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato que o outro agente terapêutico é um corticosteróide, um agente anticolinérgico, ou um inibidor de PDE4.

20 22. Método de tratamento de uma doença ou condição em um mamífero associado com a atividade de receptor  $\beta_2$  adrenérgico, o método caracterizado pelo fato que compreende a administração ao mamífero, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica das reivindicações 16 a 19.

25 23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato que a doença ou condição é uma doença pulmonar.

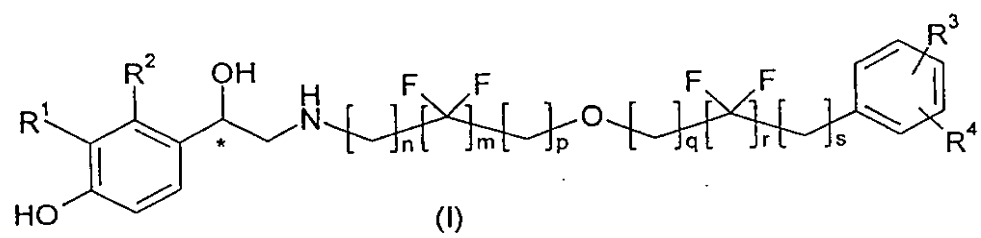
24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato que a doença pulmonar é asma ou doença  
30 pulmonar obstrutiva crônica.

25. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato que a doença ou condição é selecionada a partir do grupo que consiste em trabalho de parto prematuro, glaucoma, desordens neurológicas, desordens cardíacas, e  
5 inflamação.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, caracterizado pelo fato que adicionalmente compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais outros agentes terapêuticos.

10 27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato que o outro agente terapêutico é um corticosteróide, um agente anticolinérgico, ou um inibidor de PDE4.

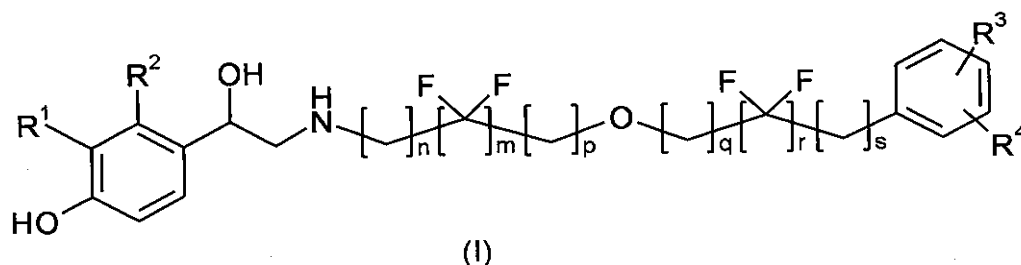
15 28. Método de modulação de atividade de um receptor  $\beta_2$  adrenérgico, o método caracterizado pelo fato que compreende a estimulação de um receptor  $\beta_2$  adrenérgico com uma quantidade moduladora de um composto como descrito em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15.



## Resumo

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, COMBINAÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO EM UM MAMÍFERO ASSOCIADO COM A ATIVIDADE DE RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO E MÉTODO DE MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE UM RECEPTOR B2 ADRENÉRGICO"

A presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):



na qual:

•  $R^1$  é um grupo selecionado a partir de  $-CH_2OH$ ,  $-NHC(O)H$  e

•  $R^2$  é um átomo de hidrogênio; ou

•  $R^1$  junto com  $R^2$  formam um grupo  $-NH-C(O)-CH=CH-$  onde o átomo de nitrogênio é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém  $R^1$  e o átomo de carbono é ligado ao átomo de carbono no anel fenila que contém  $R^2$

•  $R^3$  é selecionado a partir de hidrogênio e átomos de halogênio ou grupos selecionados a partir de  $-SO-R^5$ ,  $-SO_2-R^5$ ,  $-NH-CO-NH_2$ ,  $-CONH_2$ , hidantoína, alquila  $C_{1-4}$ , alcóxi  $C_{1-4}$  e  $-SO_2NR^5R^6$

•  $R^4$  é selecionado a partir de átomos de hidrogênio, átomos de halogênio e grupos alquila  $C_{1-4}$

•  $R^5$  é um grupo alquila  $C_{1-4}$  ou grupo cicloalquila  $C_{3-8}$

•  $R^6$  é independentemente selecionado a partir de átomos de hidrogênio e grupos alquila  $C_{1-4}$ ,

- $n, p$  e  $q$  são independentemente 0, 1, 2, 3, ou 4
- $m$  e  $s$  são independentemente 0, 1, 2 ou 3
- $r$  é 0, 1 ou 2

desde que:

5

- Pelo menos um de  $m$  e  $r$  não é 0
- A soma  $n + m + p + q + r + s$  é 7, 8, 9, 10, 11, 12

ou 13

- A soma  $q + r + s$  é 2, 3, 4, 5 ou 6

Ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato ou

10 estereoisômero do mesmo.