

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 661**

51 Int. Cl.:
C07D 215/40 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07C 215/04 (2006.01)
C07C 275/62 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/075 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724531 .4**
96 Fecha de presentación: **24.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2013183**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **DERIVADOS DE 4-(2-AMINO-1-HIDROXIETIL)FENOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR DE BETA2 ADRENÉRGICO.**

30 Prioridad:
27.04.2006 ES 200601082

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

73 Titular/es:
Almirall, S.A.
Ronda General Mitre 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es:
PUIG DURAN, Carlos;
PRAT QUINONES, Maria y
PEREZ CRESPO, Daniel

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 375 661 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-(2-amino-1-hidroxietil)fenol como agonistas del receptor beta2 adrenérgico.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos agonistas del receptor β_2 adrenérgico. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad del receptor β_2 adrenérgico y a procedimientos e intermedios útiles para preparar dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

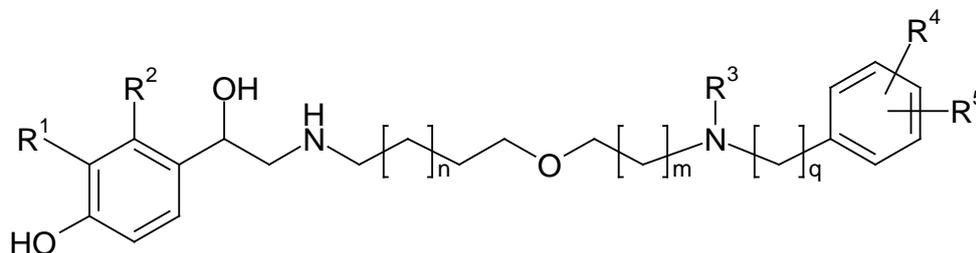
10 Los agonistas del receptor β_2 adrenérgico se conocen por ser fármacos eficaces para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema). Los agonistas del receptor β_2 adrenérgico también son útiles para tratar parto prematuro, glaucoma y son potencialmente útiles para tratar trastornos neurológicos y trastornos cardíacos.

15 A pesar del éxito que se ha conseguido con ciertos agonistas del receptor β_2 adrenérgico, los agentes actuales poseen menos potencia, selectividad, inicio y/o duración de la acción de la deseada. Así, existe la necesidad de otros agonistas del receptor β_2 adrenérgico que tengan propiedades mejoradas. Agentes preferidos puede poseer, entre otras propiedades, una potencia, selectividad, inicio de acción mejorados, márgenes de seguridad mejorados, perfil terapéutico y/o duración de la acción mejorados.

El documento WO 2005/030678 describe agonistas etilamino amino-sustituidos del receptor adrenérgico B2. WO 03/099764 describe agonistas alcoxi arilo del receptor adrenérgico beta-2..

20 Sumario de la invención

La invención proporciona nuevos compuestos que poseen actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico. Por consiguiente, se proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula (I):



en el que:

- 25
- R^1 es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ y
 - R^2 es un átomo de hidrógeno; o
 - R^1 junto con R^2 forman el grupo $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^1 y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^2
- 30
- R^3 se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - R^4 se selecciona de hidrógeno y átomos de halógeno o grupos seleccionados de $-\text{SO}-\text{R}^6$, $-\text{SO}_2-\text{R}^6$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^8$, $-\text{CO}-\text{NHR}^7$, hidantoino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^8$
 - R^5 se selecciona de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - R^6 es un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8}
- 35
- R^7 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - R^8 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - o R^7 y R^8 forman el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$, en el que el átomo de carbono que forma parte del enlace etilénico está unido al átomo de nitrógeno que también está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo y el átomo de carbono del grupo carbonilo está unido al átomo de nitrógeno que está unido al átomo de hidrógeno

- R⁹ se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄
- m es 1 ó 2
- n, es 0, 1, 2, 3 ó 4
- q es 0, 1 ó 2

5 o una de sus sales o solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 La invención también proporciona combinaciones que comprenden un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos.

En aspectos separados y diferenciados, la invención proporciona también procedimientos de síntesis e intermedios descritos en esta memoria, que son útiles para preparar compuestos de la invención.

15 La invención también proporciona un compuesto de la invención tal como se describe en la presente memoria para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica asociada con actividad del receptor β 2 adrenérgico (por ejemplo, una enfermedad pulmonar tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco o inflamación) en un mamífero.

La invención también proporciona el uso de un compuesto, una composición o una combinación de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una de las mencionadas enfermedades o afecciones patológicas.

20 Descripción detallada de la invención

Cuando se describen los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique de otro modo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

25 El término "tratamiento" tal y como se usa en la presente memoria, se refiere al tratamiento de una enfermedad o estado médico patológico en un paciente humano que incluye:

(a) prevenir la aparición de enfermedad o estado médico patológico, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;

30 (b) aliviar la enfermedad o estado médico patológico, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o estado médico patológico en un paciente;

(c) suprimir la enfermedad o estado médico patológico, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o estado médico patológico en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico patológico en un paciente.

35 La expresión "enfermedad o afección patológica asociada con actividad del receptor β 2 adrenérgico" incluye todos los estados de enfermedad y/o afecciones que están reconocidas en la actualidad o que lo estarán en el futuro, que están asociadas con actividad del receptor β 2 adrenérgico. Tales estados de enfermedad incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. La actividad del receptor β 2 adrenérgico también es conocida por estar asociada con parto prematuro (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 98/09632), glaucoma y ciertos tipos de inflamación (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 99/30703 y la publicación de solicitud de patente EP 1 078 629).

45 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada a partir de una base o ácido que es aceptable para administración a un paciente tal como un mamífero. Dichas sales pueden obtenerse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-

toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico) y similares. Sales particularmente preferidas son las derivadas de los ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, xinafoico y tartárico.

5 Sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Se prefieren de forma particular las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio y de sodio.

10 Sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

15 El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una o más moléculas de disolvente. Dichos solvatos son de forma típica sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Se apreciará que el término "o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de sus estereoisómeros" se desea que incluya todas las combinaciones de sal, solvatos y estereoisómeros, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I).

20 El término "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones indeseadas en un nitrógeno amino. Grupos protectores de amino representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanilo, tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como grupos terc-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; 25 grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS); y similares.

30 El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones indeseadas en un grupo hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, grupos alquilo tales como metilo, etilo y terc-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanilo, tales como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS); y similares.

Los compuestos de la invención contienen al menos un centro quiral. Por consiguiente, la invención incluye mezclas racémicas, enantiómeros y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. El alcance de la invención tal y como se describe y reivindica incluye las formas racémicas de los compuestos, así como los enantiómeros, diastereoisómeros individuales y mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

35 En una realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, m+n tiene un valor de 4, 5 ó 6, más preferiblemente 4 ó 5.

En otra realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, m es 1.

En otra realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, n es 3.

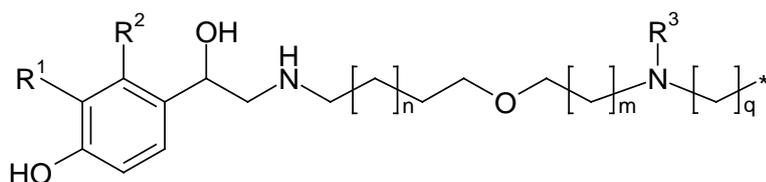
40 En otra realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, q es 0 ó 1, más preferiblemente 1.

En otra realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, R¹ es un grupo -CH₂OH y R² es un átomo de hidrógeno; o R¹ junto con R² forman el grupo -NH-C(O)-CH=CH- en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R¹ y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R².

45 En otra realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, R³ es un grupo metilo.

En una realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, R⁴ se selecciona de átomo de halógeno o grupos seleccionados de -SO-R⁶, -SO₂-R⁶, -NR⁷-CO-NHR⁸, -CO-NHR⁷, hydantoino and -SO₂NR⁹R⁸ más preferiblemente seleccionados de -NH-CO-NH₂, -CO-NH₂.

50 En todavía otra realización en la fórmula (I) que define los compuestos de la presente invención, el grupo R⁴ está en posición meta con respecto al resto



En una realización en la fórmula (I) que define compuestos de la presente invención, R⁵ es un átomo de hidrógeno.

Son de particular interés los compuestos:

- 5 1. 3-[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]benzamida
2. 4-{2-[[6-[[2-[[2,6-diclorobencil](metil)amino]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol
3. 3-[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]etil]-(metil)amino]benzamida
- 10 4. 5-{2-[[6-[[2-[[2,6-diclorobencil](metil)amino]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
5. N-(3-[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil} fenil)urea
6. N-(3-[[2-[[6-[[2(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil} fenil)urea
- 15 7. N-(3-[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil} fenil)urea
8. 4-{2-[[6-[[3-[[2,6-diclorobencil](metil)amino]propoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol
9. 3-[[3-[[6-[[2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]etil]propil](metil)amino]benzamida
- 20 10. 3-[[3-[[6-[[2(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]etil]propil](metil)amino]benzamida
11. 3-[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil}benzamida
- 25 12. 3-[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil}benzamida
13. 1-(3-[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
14. 5-[[1R]-2-[[6-[[2-[[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil](metil)amino]etoxi]hexil]-amino]-1-hidroxi]etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
- 30 15. 5-[2-[[6-[[2-(Bencilamino)etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
16. 3-[[3-[[6-[[2(2R)-[3-(Formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi]etil]amino]hexil]oxi]etil]propil](metil)amino]benzamida
17. 4-[2-[[6-[[2-(Bencilamino)etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)-fenol
- 35 18. 1-(3-[[2-[[6-[[2(2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil}fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
19. N-(terc-butil)-3-[[2-[[6-[[2(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil}benzenosulfonamida
20. 8-Hidroxi-5-[[1R]-1-hidroxi-2-[[5-[[2-[metil(2-feniletil)amino]etoxi]pentil]-amino]-etil]quinolin-2(1H)-ona
- 40 21. 5-[[1R]-2-[[6-[[2-[[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil](metil)amino]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

22. 3-(3-[[2-[[6-[(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]-hexil]oxi]etil](metil)amino]metil)fenil]imidazo -lidin-2,4-diona

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 En un aspecto, la invención comprende también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se ha definido antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Entre los agentes terapéuticos se prefiere el uso de corticosteroides, agentes anticolinérgicos o inhibidores de PDE4.

- 10 También constituye una realización de la presente invención que la composición farmacéutica se formule para administración por inhalación.

Los compuestos de la presente invención como se ha definido antes también se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos diferentes, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo consistente en corticosteroides, un agente anticolinérgico e inhibidores de PDE4.

- 15 En una realización preferida de la presente invención, la combinación comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes en la presente memoria y un fármaco seleccionado del grupo consistente en propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[-(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico y éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

- 20 Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reaccionantes, disolventes, presiones y similares), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario.

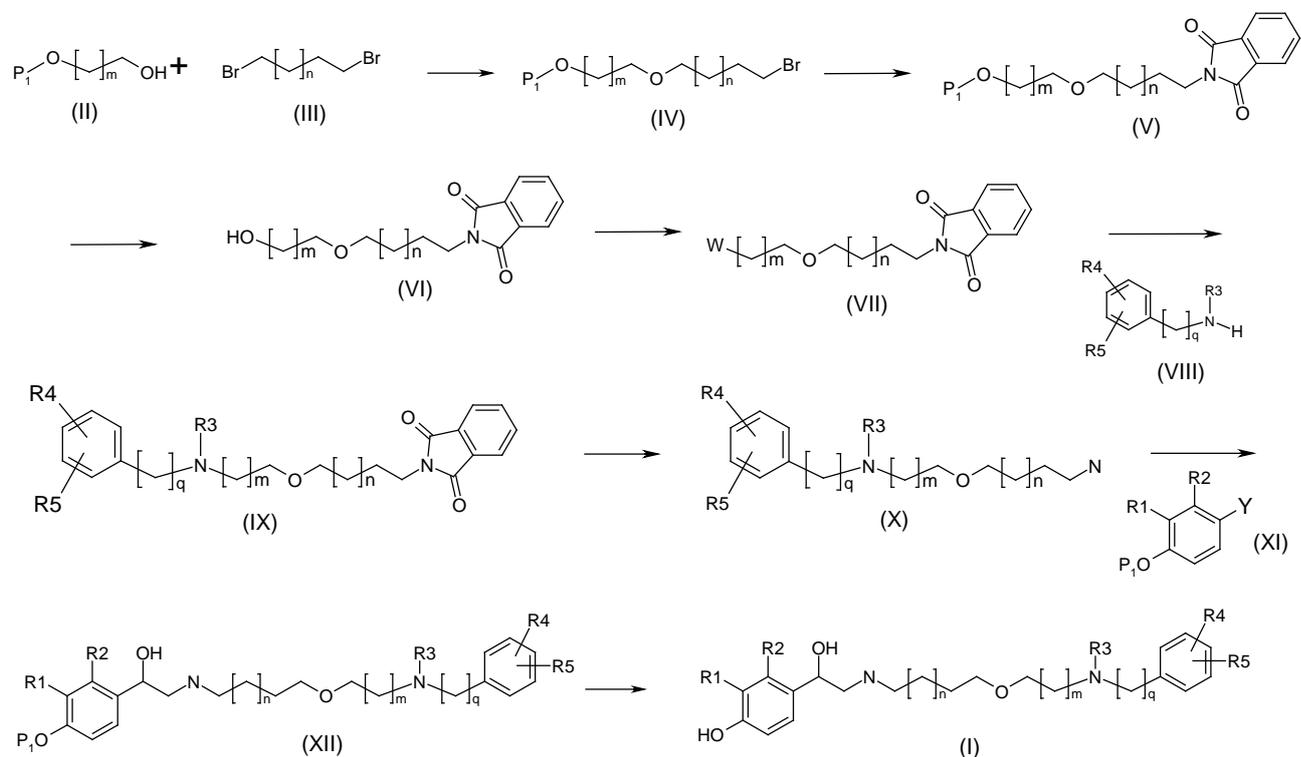
25 Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reaccionantes o disolvente particulares usados, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica por procedimientos rutinarios de optimización.

- Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y en las referencias citadas en el mismo se describen numerosos grupos protectores y su introducción y retirada.
- 30

Se proporcionan procesos para preparar compuestos de la invención como realizaciones adicionales de la invención y se ilustran por los siguientes procedimientos.

- 35 En general, los compuestos de fórmula (I) se obtienen siguiente la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 1

Esquema 1



5 Los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener por reacción de alcoholes de fórmula (II) (en la que P_1 es un grupo protector tal como, por ejemplo, un grupo bencilo) con dibromoderivados de fórmula (III). La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio, con un disolvente tal como agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura de 20° a 100°C.

10 Los bromoderivados de fórmula (IV) se pueden hacer reaccionar con ftalimida potásica dando compuestos de fórmula (V). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o tetrahidrofurano, opcionalmente con un catalizador tal como bromuro de (n-hexadecil)tri-n-butilfosfonio y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

15 La eliminación del grupo protector P_1 de los derivados de fórmula (V) proporciona los compuestos de fórmula (VI). Cuando el grupo protector P_1 es un grupo bencilo, la desbencilación se lleva a cabo con nitrógeno y un catalizador de hidrogenación como paladio sobre carbón. Esta etapa se consigue usando una diversidad de disolventes tales como alcoholes inferiores, y en medios neutros o ligeramente ácidos. La presión de hidrógeno puede variar convenientemente desde 0,067 a 0,28 MPa y la temperatura de 10° a 30°C.

20 En la etapa siguiente, la funcionalidad alcohol del compuesto (VI) se transforma a un buen grupo lábil **W** (compuesto VII) tal como un grupo metanosulfonato. Esto se puede conseguir por reacción con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropililamina o piridina, con un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetrahidrofurano, y a una temperatura desde 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

25 Seguidamente, se hace reaccionar el compuesto (VII) con la amina (VIII) correspondiente dando compuestos (IX). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de un aceptor de ácidos, tal como una amina terciaria o bicarbonato sódico, en una diversidad de disolventes como dioxano, DMF, dimetilsulfóxido y también sin disolvente, en un intervalo de temperaturas de 60° a 140° C. En este estadio es posible modificar, si es necesario el sustituyente R^4 en el grupo fenilo terminal. Un ejemplo de tal modificación es la conversión de un grupo $-S-R^6$ en un grupo $-SO-R^6$. Dicha conversión puede realizarse en un disolvente tal como metanol por adición de un agente oxidante tal como IO_4Na en solución acuosa.

30 La reacción de compuestos de fórmula (IX) con hidrazina en un disolvente tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente da aminas de fórmula (X).

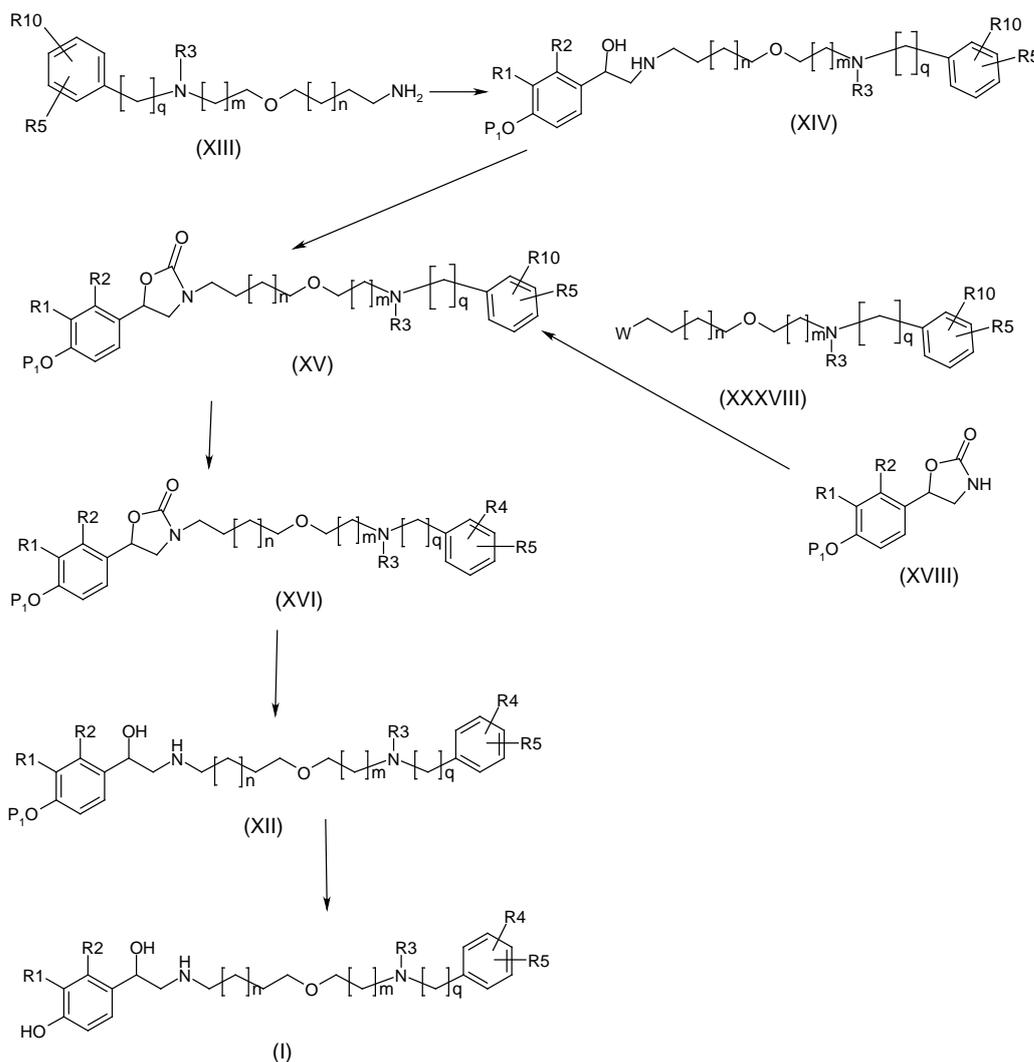
Estas aminas (X) se acoplan con el resto feniletanol por medio de un intermedio (XI), en el que **Y** representa un grupo bromohidrina protegido ($-CHOP_2CH_2Br$ en la que P_2 es un grupo protector de oxígeno tal como un éter de

sililo), un grupo glioxal (-COCHO), o un grupo oxirano (). Las condiciones para la reacción dependen de la naturaleza del grupo Y. Así, para la bromohidrina, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un aceptor de ácidos, tal como una amina terciaria o bicarbonato sódico, en una diversidad de disolventes tal como dioxano, dimetilsulfóxido o también sin disolvente, en un intervalo de temperaturas de 60 a 140° C. La retirada del grupo protector P₂, normalmente un éter de sililo, se efectúa por medio de un anión fluoruro, por ejemplo en forma de una sal de amonio cuaternario como fluoruro de tetrabutilamonio, dando el intermedio de fórmula (XII). Para los glioxales, la reacción consiste en un procedimiento de alquilación reductora. Esta etapa se puede efectuar en una diversidad de disolventes tales como THF, alcoholes tales como metanol, etanol o alcohol isopropílico, así como mezclas de disolventes tales como metanol/THF o dimetilsulfóxido/metanol, siendo el intervalo de temperatura de 5 a 100° C; más específicamente de 15 a 70° C. El agente reductor puede ser un hidruro como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico así como hidrógeno más un catalizador de hidrogenación tal como paladio sobre carbón. Cuando el intermedio (XI) es un oxirano. La reacción se puede llevar a cabo en muchos disolventes tales como alcoholes, tetrahidrofurano o sin ningún disolvente, en un intervalo de temperaturas de 20 a 140 °C.

El intermedio (XII) se desprotege para el compuesto deseado (I) por procedimientos convencionales. Si el grupo protector P₁ es un grupo bencilo, la desbencilación se lleva a cabo con nitrógeno y un catalizador de hidrogenación como paladio sobre carbón. Esta etapa se lleva a cabo usando una diversidad de disolventes tales como alcoholes, THF o mezclas de ambos en medios neutros o ligeramente ácidos. La presión de hidrógeno varía de 0,067 a 0,28 MPa y la temperatura de 10 a 30°C. Si R¹ junto con P₁ forman el grupo acetoniilo (cuando R¹ es -CH₂OH) la desprotección se efectúa en medio ácido, por ejemplo con ácido acético en agua a una temperatura entre 60 y 80°C.

En el Esquema de síntesis 2 se representa una ruta alternativa para la preparación de los compuestos de fórmula (I)

Esquema 2



Los intermedios (XIII) y (XIV) se preparan de un modo similar al que se ha descrito en el Esquema de síntesis 1 para los compuestos homólogos (X) y (XII).

El resto amino de (XIV) se protege seguidamente por medio de un grupo oxazolidinona para dar el compuesto (XV). La introducción de dicho grupo protector se puede efectuar por tratamiento de (XIV) con un agente de acilación tal como 1,1'-carbonyldiimidazol. Esta reacción se puede llevar a cabo en una diversidad de disolventes tales como THF, diclorometano o cloroformo, con la adición opcional de una amina terciaria tal como trietilamina, en un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición.

De modo alternativo, el compuesto de fórmula (XV) puede obtenerse por alquilación de las oxazolidonas (XVIII) con los intermedios (XXXVIII), que a su vez se preparan de modo similar al descrito en el esquema 6 para la preparación de los compuestos de fórmula (XXXVII).

La etapa de alquilación puede realizarse en una variedad de disolventes, preferiblemente en disolventes polares apróticos tales como la DMF, generando primero el anion por tratamiento con una base, preferiblemente hidruro sódico.

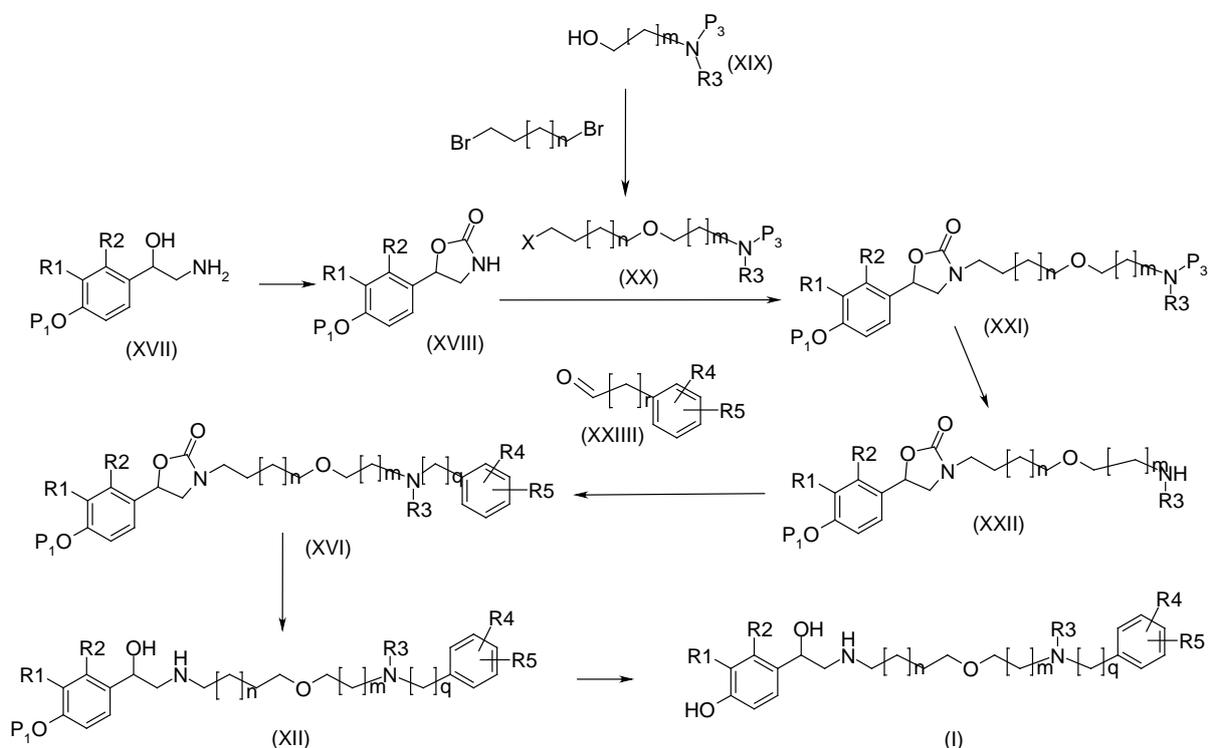
La reacción de los compuestos de fórmula (XV) para producir los compuestos de fórmula (XVI) conlleva una transformación del grupo sustituyente fenilo R^{10} a un grupo R^4 y puede requerir, por ejemplo, la reducción de un grupo nitro y posterior transformación de la anilina correspondiente a un grupo urea.

La desprotección de la oxazolidinona (XVI) para dar el intermedio (XII) se puede llevar a cabo tanto en medios alcalinos (con, por ejemplo, trimetilsilanolato potásico en THF o THF/DMSO) o ácido (con, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido con alcoholes) en un amplio intervalo de temperaturas desde 0 a 100°C.

La conversión del compuesto (XII) al compuesto final (I) se lleva a cabo en las mismas condiciones explicadas para la última etapa del Esquema de síntesis I.

El Esquema 3 muestra una técnica alternativa para la preparación de compuestos (I).

Esquema 3



La síntesis comienza partiendo de oxazolidinonas (XVIII), que, a su vez, se preparan a partir de los aminoalcoholes (XVII) descritos en la bibliografía (por ejemplo, véase J. Med. Chem., 1976, 19(9), 1138, compuesto 19; documento DE 2461861, ejemplo 24. Esta síntesis se puede llevar a cabo en una única etapa, por tratamiento con 1,1'-carbonyldiimidazol (de una forma análoga a la descrita para la preparación de (XV) desde (XIV) en el esquema 2); o en una secuencia de dos etapas que requiere primero la conversión de la amina (XVII) al derivado BOC correspondiente, luego el tratamiento de este derivado BOC con hidruro sódico (como se describe en el documento WO 02/066422, ejemplo 1, parte iv).

Las oxazolidinonas (XVIII) se alquilan con los intermedios (XX) que, a su vez, se preparan a partir de aminoalcoholes protegidos (XIX) por alquilación con dibromuros de α,ω -alquilo de un modo similar al que se describe para los intermedios (IV) del esquema 1.

5 La síntesis de (XXI) puede llevarse a cabo en una diversidad de disolventes, con preferencia los apróticos polares tales como DMF, generando primero el anión por tratamiento con una base, preferiblemente hidruro sódico.

10 La retirada del grupo protector P_3 de (XXI) se puede efectuar en una diversidad de formas, tales como hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón si P_3 es un grupo bencilo, llevándose a cabo el procedimiento en una diversidad de disolventes tales como THF, alcoholes o mezclas de los mismos, en un intervalo de temperaturas que cubre desde temperatura ambiente hasta 60°C. Cuando P_3 es un grupo BOC, éste se puede retirar también por hidrólisis ácida, por ejemplo por tratamiento de (XI) con ácido trifluoroacético en un disolvente como diclorometano a temperatura ambiente.

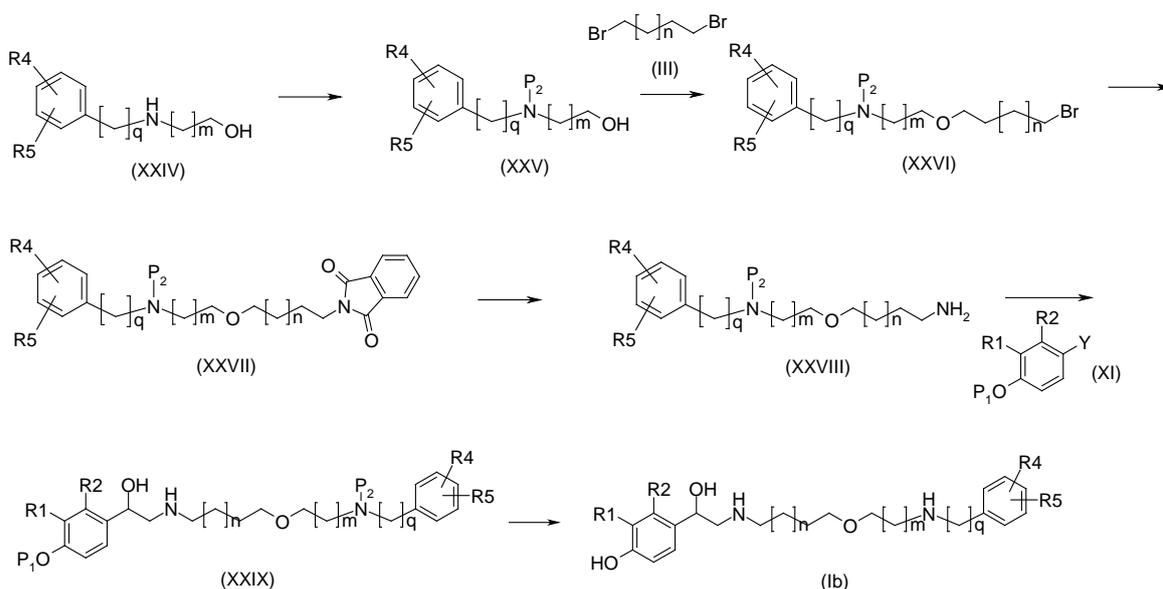
15 La preparación del Intermedio (XVI) desde (XXII) requiere una etapa de alquilación reductora usando el aldehído (XXIII) como componente carbonilo. Esta etapa se lleva a cabo en un disolvente tal como alcoholes, THF o mezclas de los mismos, usando como agente reductor un hidruro tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico o por hidrogenación usando un catalizador tal como paladio sobre carbón, normalmente a temperatura ambiente.

La transformación de la oxazolidinona (XVI) al intermedio (XII) se puede efectuar por hidrólisis ácida, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente como dioxano o THF en un intervalo de temperaturas desde 0 a 50°C.

20 La conversión del compuesto (XII) al compuesto final (I) se lleva a cabo en las mismas condiciones explicadas para la última etapa del esquema de síntesis 1.

Esquema 4

El esquema 4 muestra un método para la preparación de compuestos (I) en donde R^3 es un átomo de hidrógeno (compuestos (Ib)).



25 Los aminoalcoholes (XXIV) se protegen con un grupo protector P_4 , que puede ser un grupo protector lábil a los ácidos, tal como el grupo BOC. Esta transformación puede efectuarse de un modo convencional por tratamiento de (XXIV) con dicarbonato de diterc-butilo en un medio neutro o alcalino usando un disolvente, como THF o dioxano en un intervalo de temperaturas entre -10°C y la temperatura ambiente.

30 Los alcoholes resultantes (XXV) pueden alquilarse con derivados dibromados (III) en condiciones similares a las descritas para la preparación de los compuestos (IV) en el Esquema de Síntesis 1,

Los derivados bromados de fórmula (XXVI) pueden hacerse reaccionar con ftalimida potásica dando los compuestos de fórmula (XVII). La reacción puede realizarse en un disolvente, tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o tetrahidrofurano, opcionalmente con un catalizador, tal como bromuro de (n-hexadecil)tri-n-butilfosfonio, y a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

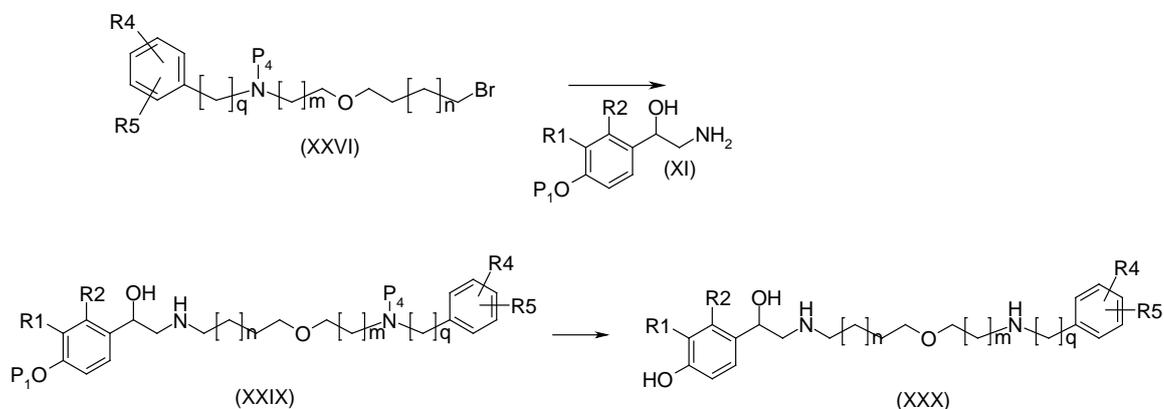
La reacción de los compuestos de fórmula (XXVII) con hidrazina en un disolvente, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, y a una temperatura desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente proporciona las aminas de fórmula (XXVIII).

5 Estas aminas (XXVIII) se acoplan con el resto feniletanol por medio de un Intermedio (XI), en donde Y representa un grupo bromohidrina protegido (-CHOP₂CH₂Br en la que P₂ es un grupo protector de oxígeno tal como un éter de sililo), un grupo glioxal (-COCHO), o un grupo oxirano (). Las condiciones para la reacción dependen de la naturaleza del grupo Y. Así, para la bromohidrina, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un aceptor de ácidos, tal como una amina terciaria o bicarbonato sódico, en una diversidad de disolventes tal como dioxano, dimetilsulfóxido o también sin disolvente, en un intervalo de temperaturas de 60 a 140° C. La eliminación del grupo protector P₂, generalmente un éter silílico, se efectúa por medio del anión fluoruro, por ejemplo en forma de una sal de amonio cuaternario, como fluoruro de tetrabutilamonio, dando el Intermedio (XXIX). En el caso de los glioxales la reacción consiste en un proceso de alquilación reductora. Esta etapa puede efectuarse en una variedad de disolventes, tal como THF, alcoholes, tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, así como mezclas de disolventes, tal como metanol/THF o dimetilsulfóxido/metanol, estando el intervalo de temperaturas entre 5 y 100°C; más específicamente entre 15 y 70°C. El agente reductor puede ser un hidruro, tal como borohidruro o cianoborohidruro de sodio, así como hidrógeno más un catalizador de hidrogenación, tal como paladio sobre carbono. Cuando el Intermedio (XI) es un oxirano, la reacción puede efectuarse en muchos disolventes, tal como alcoholes, tetrahidrofurano o sin ningún disolvente, en un intervalo de temperaturas entre 20 y 140°C.

20 La eliminación de los grupos protectores P₁ y P₄ para obtener los compuestos finales (Ib) se efectúa de acuerdo con la naturaleza de ambos grupos y puede realizarse en la misma etapa de síntesis o en etapas separadas. Si ambos grupos se eliminan fácilmente en un medio ácido, como en el caso en el que P₁ es un grupo 4-metoxibencilo o acetoniilo (cuando R¹ es -CH₂OH) y P₂ es un grupo BOC, el tratamiento con un ácido fuerte, como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, sin o con disolvente, como diclorometano a la temperatura ambiente proporciona las estructuras deseadas (Ib).

25 Esquema 5

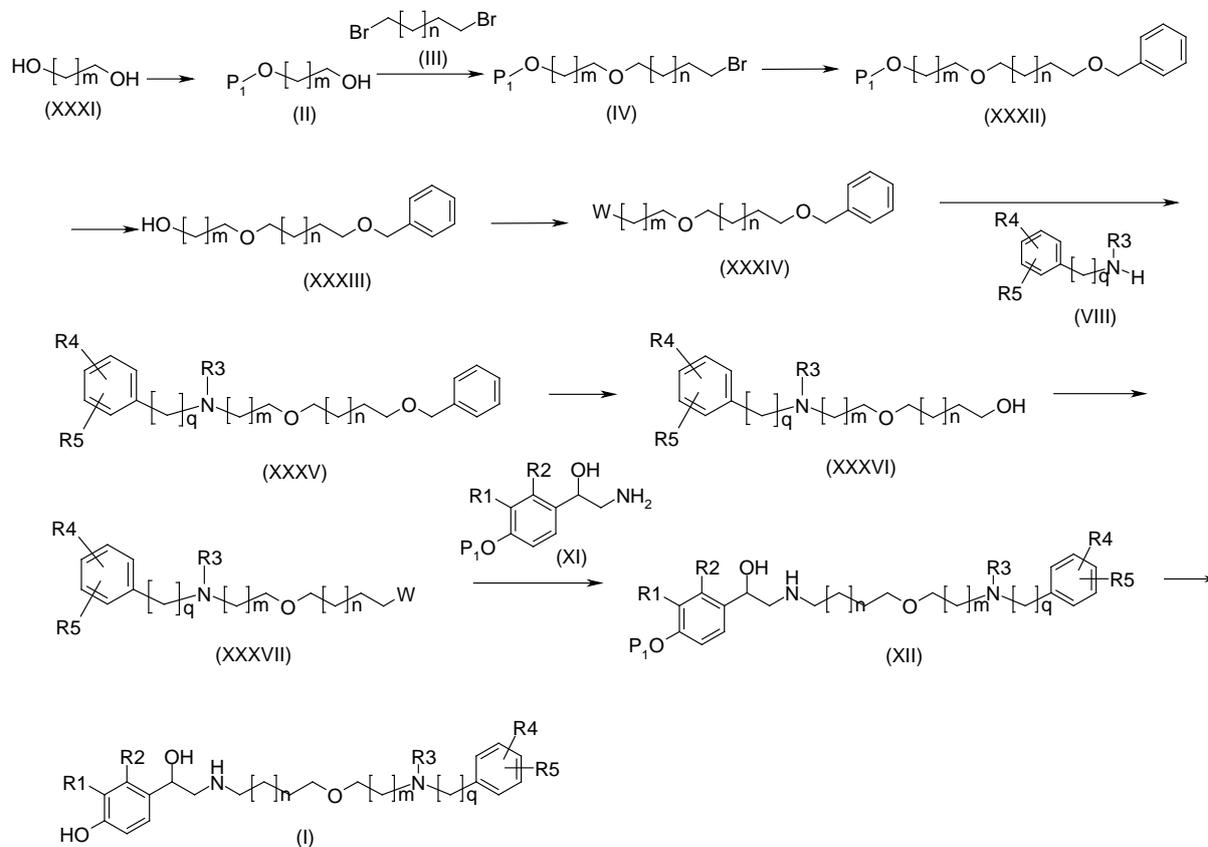
El esquema 5 presenta una ruta alternativa para la preparación de compuestos (I) en donde R³ es un átomo de hidrógeno (compuestos (Ib)).



30 Los compuestos intermedios de fórmula (XXIX) pueden obtenerse por reacción de un derivado bromado de fórmula (XXVI) con un Intermedio de fórmula (XVII) en presencia de una base, tal como una amina terciaria, NaHCO₃ o K₂CO₃, en una variedad de disolventes, tales como dioxano, acetonitrilo, THF, DMF, DMSO, o incluso sin disolvente, en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y 140°C. La eliminación de los grupos protectores P₁ y P₄ se efectúa de acuerdo con los métodos descritos en el Esquema 4.

Esquema 6

En el Esquema 6 se describe una ruta alternativa para la preparación de los compuestos de estructura general I.



- 5 Los alcoholes de fórmula (II) pueden obtenerse por reacción de un diol de fórmula (XXXI) con un agente de sililación (por ejemplo terc-butilclorodimetilsilano) previo tratamiento con una base, como hidruro de sodio en un disolvente como dioxano o tetrahidrofurano, generalmente a la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (IV) en donde P_1 es un grupo protector sililo (por ejemplo, un grupo terc-butildimetilsililo) pueden obtenerse por reacción de los alcoholes correspondientes de fórmula (II) con derivados dibromados de fórmula (III) usando métodos similares a los descritos en el Esquema 1 de síntesis.

- 10 Los compuestos de fórmula (XXXII) pueden obtenerse por reacción de derivados bromados de fórmula (IV) con alcohol bencílico. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidruro de sodio, opcionalmente en presencia de catalizador de transferencia de fase, tal como bromuro de tetrabutilamonio, en un disolvente como agua, dimetilformamida o tetrahidrofurano, y a una temperatura de 20°C a 100°C.

- 15 La eliminación del grupo protector P_1 para obtener los compuestos intermedios de fórmula (XXXIII), se efectúa con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente, tal como THF a una temperatura entre la temperatura ambiente y 50°C.

- 20 En la siguiente etapa, la función alcohol se transforma en un grupo saliente adecuado W (compuestos XXXIV), tal como el grupo metanosulfonato. Esto se consigue por reacción con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetrahidrofurano, y a una temperatura desde 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente.

En la siguiente etapa los compuestos intermedios de fórmula (XXXIV) se hacen reaccionar con la amina correspondiente (VIII), en presencia de un eliminador de ácido, tal como trietilamina o NaHCO_3 , en una variedad de disolventes, como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dioxano o tetrahidrofurano o incluso sin disolvente en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y 140°C.

- 25 La desbencilación de los compuestos intermedios de fórmula (XXXV) puede realizarse con hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, como paladio sobre carbono. Esta etapa puede realizarse usando un alcohol inferior, como disolvente, en medios ácidos. La temperatura de la reacción es generalmente 20°C-30°C.

La función alcohol de los compuestos intermedios de fórmula (XXXVI) se transforma en un grupo saliente adecuado W, por ejemplo un grupo metanosulfonato. Esto se consigue en condiciones de reacción similares a las descritas para los compuestos (XXXIV).

5 Los compuestos de fórmula (XXXVII) se acoplan con el resto feniletanol por medio de un Intermedio (XVII). Esta etapa puede realizarse en una variedad de condiciones, por ejemplo como las descritas en el Esquema 5 para la reacción de los compuestos de fórmula (XXVI) con los compuestos de fórmula (XVII), u opcionalmente sustituyendo la base por un catalizador, tal como bromuro de tetrabutilamonio, en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

10 Los Intermedios de fórmula (XII) se desprotegen obteniéndose los compuestos deseados (I) por métodos convencionales como los descritos en el Esquema 1 de síntesis.

15 **General:** Los reactivos, productos de partida y disolventes fueron adquiridos a proveedores comerciales y usados tal como se recibieron. El término concentración se referido a un procedimiento designa la evaporación al vacío usando un rotavapor Büchi. Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía flash en gel de sílice (40-63µm) con los disolventes indicados. Los datos espectroscópicos fueron medidos en un espectrómetro Varian Gemini 300 y en un espectrómetro Varian Inova 400. Los puntos de fusión de determinaron en un aparato Büchi 535.

EJEMPLOS

Intermedio 1

{2-[(6-Bromohexil)oxi]etoxi}metil)benzeno.

20 Se agita vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente una mezcla de 31,4 g (206,3 mmol) de 2-benciloxietanol, 99,8 ml de 1,6-dibromohexano, 78,3 ml de NaOH al 50% p/v y 1,3 g de bromuro de tetrabutilamonio. Se añade exceso de agua y hexano y la fase orgánica se lava cuidadosamente con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se destila a 0,2 mm Hg dando una primera fracción, temperatura de ebullición: 50-70°C consistente fundamentalmente en dibromohexano, y una segunda, temperatura de ebullición: 125-140°C, consistente en el compuesto del epígrafe (50,4 g; 78%).

Intermedio 2

2-{6-[2-(Benciloxi)etoxi]hexil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

30 Se agita a 75°C durante 3 horas una mezcla de 50,4 g (159,8 mmol) del Intermedio 1, 34,0 g (183,5 mmol) de ftalimida potásica y 0,1 g de bromuro de (N-hexadecil)tri-N-butilfosfonio en 230 ml de dimetilformamida. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se fracciona en éter etílico/agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra dando 59,9 g (98%) del compuesto del epígrafe (contenido del 95% por HPLC).

Intermedio 3

2-[6-(2-Hidroxietoxi)hexil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.

35 Se añaden 3,0 g de catalizador de paladio al 10 % sobre carbón a una solución de 59,9 g (157,0 mmol) del Intermedio 2 en 500 ml de metanol, y se somete el conjunto a hidrogenación a 0,276 MPa durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el catalizador y el disolvente se elimina a vacío dando 45,4 g (99%) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

Intermedio 4

Metanosulfonato de 2-[[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil]oxi]etilo.

40 Se añade gota a gota una solución de 5,56 ml (8,2 g; 71,8 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 80 ml de diclorometano a una solución agitada de 20,0 g (68,6 mmol) del Intermedio 3 y 10,5 ml (7,5 g; 74,7 mmol) de trietilamina. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se lava la solución sucesivamente con agua, bicarbonato sódico al 4 % y agua. La solución se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra dando 24,4 g (96%) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

45 Intermedio 5

3-[[2-[[6-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil]oxi]etil](metil)amino] benzamida.

Se agita a 120°C durante toda la noche una mezcla de 1,24 g (3,35 mmol) de Intermedio 4, 0,75 g (5,00 mmol) de 3-(metilamino)benzamida y 1,15 ml (0,853 g; 6,6 mmol) de diisopropiletilamina. El residuo se reparte entre una mezcla de acetato de etilo/diclorometano 9/1 y agua. La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido cítrico al 1% y agua

y se seca y concentra dando 1,2 g del compuesto del epígrafe suficientemente puro para continuar con la siguiente etapa.

Intermedio 6

3-[[2-[(6-Aminohexil)oxi]etil](metil)amino] benzamida.

- 5 Se agita 16 horas a temperatura ambiente una mezcla de 1,2 g (2,8 mmol) del Intermedio 5 y 0,17 ml (0,17 g; 8,7 mmol) de monohidrato de hidrazina en 12 ml de etanol. Se añade una cantidad adicional de 0,042 ml de hidrazina y se continúa la agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol/amoníaco acuoso 40/8/1, proporcionando 0,33 g (39%) del compuesto del epígrafe.

10 Intermedio 7

8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-hidroxi)etil quinolin-2(1H)-ona

- 15 Se agita en un baño de hielo/agua una suspensión de 5,0 g (13,4 mmol) de 8-(benciloxi)-5-(2-Bromo-1-hidroxi)etil quinolin-2(1H)-ona (véase, por ejemplo, el documento US 20040059116) en una mezcla de 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol mientras se añaden, en pequeñas porciones, 0,5 g (13,21 mmol) de borohidruro potásico. La agitación con el baño de hielo continúa durante 30 minutos y luego se añaden gota a gota 200 ml de ácido clorhídrico 0,5 N, manteniendo el baño de hielo. Después de 1 hora se filtra el sólido, se lava con agua y se seca en un desecador. Rendimiento: 4,5 g (89%) del compuesto del epígrafe.

Intermedio 8

8-(Benciloxi)-5-(2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil) quinolin-2(H)-ona

- 20 Se añade gota a gota una solución de 2,48 g (16,4 mmol) de cloruro de dimetilerc-butilsililo en 15 ml de dimetilformamida en una solución agitada de 3,08 g (8,2 mmol) del Intermedio 7 y 1,12 g (16,4 mmol) de imidazol en 30,8 ml de dimetilformamida. Después de una agitación de 24 horas a temperatura ambiente se añadió un exceso del 50% de imidazol y clorosilano y se agitó el conjunto durante 48 horas más. Se añaden 135 ml de ciclohexano y 45 ml de agua y la fase orgánica se lava varias veces con agua, se filtra, se seca y se concentra. El exceso de clorosilano se elimina en una bomba de vacío a 70°C durante 2-3 horas. El sólido resultante se trata con un poco de heptano frío y se filtra, dando 3,4 g (85%) del producto del epígrafe como un sólido de bajo punto de fusión.

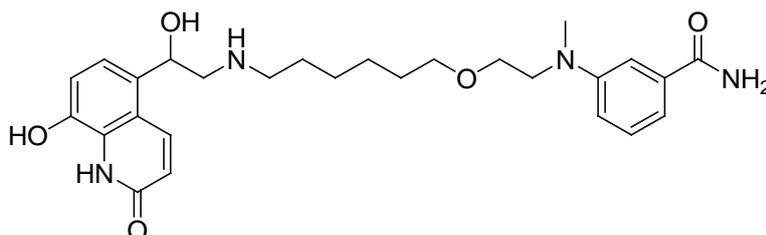
Intermedio 9

3-[[2-[[6-[[2-[[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]benzamida.

- 30 Se agita a 140°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas una mezcla de 0,55 g (1,12 mmol) del Intermedio 8, 0,33 g (1,12 mmol) del Intermedio 6, 0,25 g de yoduro sódico y 0,29 g de hidrogenocarbonato sódico en 1,25 ml de dimetilsulfóxido. El residuo se recoge en acetato de etilo/tetrahidrofurano 9/1 y agua, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra dando 0,8 g. Este residuo se disuelve en 8 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,64 g (2,45 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio. Después de 16 horas de agitar a temperatura ambiente se añade exceso de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica a través de una cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol/amoníaco acuoso 40/4/0,2 dando 0,11 g (16%) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 1

- 40 3-[[2-[[6-[[2-[[2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]benzamida



Se añaden 0,07 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón a una solución de 0,11 g (0,18 mmol) del Intermedio 9 en 11 ml de metanol. Se agita el conjunto en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. El catalizador se separa por filtración y se concentra la solución. El residuo se purifica por

cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol/amoníaco acuoso 40/8/1 dando 0,026 g (27%) del compuesto del epígrafe.

RMN de ^1H (d_6 -DMSO): 1,07-1,44 m (8H); 2,59-2,74 m (2H); 2,93 s (3H); 3,32-3,64 m (8H); 6,39-6,52 m (2H); 6,81-6,87 m (2H); 7,11-7,26 m (4H); 7,93 s (1H); 8,14-8,17 m (2H).

5 Intermedio 10

(2,6-Diclorobencil)metilamina

Se añaden 17,5 ml (128 mmol) de una solución al 33 % p/v de metilamina en etanol en una solución agitada de 3,0 g (15,7 mmol) de bromuro de 2,6-diclorobencilo en 10 ml de etanol. El conjunto se lleva a reflujo suave en una atmósfera cerrada durante 4 horas. Después de concentrar, el residuo se reparte entre éter etílico/agua. La fase orgánica se extrae sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, se lava con éter etílico, se basicifica con NaOH 2N y se extrae con diclorometano. Después de secar y concentrar, se obtienen 2,2 g (94 %) del compuesto del epígrafe (pureza del 92% por HPLC) como un aceite incoloro.

Intermedio 11

2-(6-{2-[(2,6-Diclorobencil)(metil)amino]etoxi} hexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se agitan a 45°C durante 16 horas una mezcla de 3,57 g (9,67 mmol) del Intermedio 4, 2,2 g (11,57 mmol) del Intermedio 10 y 1,82 ml (1,35 g; 10,44 mmol) de diisopropiletilamina. El residuo se reparte entre éter etílico/agua y la fase orgánica se lava cuidadosamente con agua y se extrae con ácido clorhídrico 2N. La fase ácida se extrae con diclorometano, que se lava sucesivamente con NaOH 5N y agua. Después de secar y concentrar, se obtienen 3,7 g (83%) del compuesto del epígrafe suficientemente puro para continuar con la siguiente etapa.

20 MS (M+): 462.

Intermedio 12

6-{2-[(2,6-Diclorobencil)(metil)amino]etoxi} hexan-1-amina

Se agita 72 horas a temperatura ambiente una solución de 3,7 g (7,98 mmol) del Intermedio 11 y 0,47 ml (9,57 mmol) de hidrazina hidratada en 37 ml de etanol. Se añaden 74 ml de éter diisopropílico y, después de 10 minutos de agitación, se filtra el sólido y se concentra el filtrado. El residuo se disuelve en éter etílico y se lava sucesivamente con NaOH 2N y agua. La fase orgánica se extrae con HCl 2N y la anterior se lava a su vez con diclorometano. Después de basicificar con NaOH al 32 % p/v, el producto se extrae con éter etílico, que se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna, eluyendo primero con diclorometano/metanol/ NH_3 ac. 40/4/0,2 luego 40/8/1. Se obtienen de este modo 1,6 g (60%) del producto del epígrafe.

30 Intermedio 13

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

Se disuelven en 300 ml de MeOH 10 g (35,0 mmol) de 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanona (documento DE 3513885). La solución se enfría en un baño de hielo/agua y, mientras se agita, se añaden en porciones 1,33 g (35,0 mmol) de borohidruro sódico. Después de agitar durante 30 minutos a la temperatura del baño de hielo, se añaden lentamente mientras se enfría 400 ml de solución saturada de cloruro amónico. Se añaden 300 ml más de agua y el conjunto se extrae 3 veces con éter etílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra hasta un volumen menor. El sólido se filtra y se lava con un poco de éter etílico. Se obtienen de este modo 7,93 g (79%) del compuesto del epígrafe puro como un sólido blanquecino.

Intermedio 14

[2-Bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etoxi](terc-butil)dimetilsilano

Se disuelven 9,5 g (33,1 mmol) del Intermedio 13 en 96 ml de DMF seco. Se añaden 4,5 g (66,2 mmol) de imidazol y, en una atmósfera de nitrógeno, se añade lentamente una solución de 10,0 g (66,2 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo en 48 ml de DMF seco. Después de agitar 20 horas a temperatura ambiente, el disolvente se evapora a vacío. El residuo se trata con éter etílico y se filtra. El filtrado se lava con agua y salmuera. Después de secar y evaporar, se elimina el exceso de clorosilano en una bomba de vacío a temperatura ambiente durante 2-3 horas. El compuesto del epígrafe (13,0 g, 98%) se obtiene como un aceite incoloro.

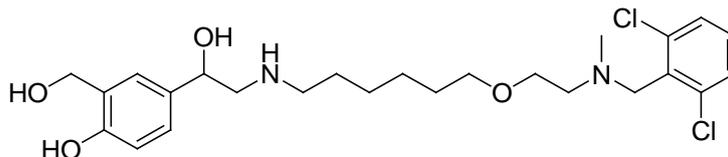
Intermedio 15

N-(2,6-Diclorobencil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-N,2,2,3,3-pentametil-4,14-dioxa-7-aza-3-silahexadecan-16-amina

Se agita a 105°C (atmósfera de nitrógeno) durante 16 horas una mezcla de 1,3 g (3,23 mmol) de Intermedio 14, 1,07 g (3,23 mmol) de Intermedio 12, 0,67 g de carbonato potásico y 13 ml de dioxano. Se añade exceso de agua y éter de petróleo. El material insoluble se desecha y la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra dando 1,97 g de un aceite. Este compuesto se disuelve en 19 ml de tetrahidrofurano y se añaden 1,7 g (6,5 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato. La solución se agita a 45°C durante 3 horas. La solución se concentra y el residuo se reparte entre éter etílico y agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra dando 1,3 g del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 2

4-{2-[(6-{2-[(2,6-Diclorobencil)(metil)amino]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-2-(hidroximetil)fenol



Se agita a 75°C durante 30 minutos una solución de 1,3 g (2,40 mmol) del Intermedio 15 en 63 ml de ácido acético y 15 ml de agua. El disolvente se evapora a vacío y el agua restante se elimina por evaporación conjunta con etanol y luego ciclohexano. La purificación cromatográfica eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/4/0,2 da 0,18 g (15%) del compuesto del epígrafe puro como un aceite. Este se disuelve en 6 ml de isopropanol y se añaden 0,084 g (1 equivalente) de ácido fumárico. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se suspende en éter etílico/acetato de etilo, se filtra y se seca.

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,02-1,05 m (1H); 1,28 s ancho (3H); 1,46 s ancho (2H); 1,59 s ancho (2H); 2,18 s (3H); 2,60-2,63 t (2H); 2,84-2,89 m (3H); 2,95-3,01 m (1H); 3,32-3,38 t (2H); 3,45-3,51 t (2H); 3,73 s (2H); 4,48 s (2H); 4,74-4,80 m (1H); 6,52 s (2H); 6,73-6,76 m (1H); 7,03-7,05 m (1H); 7,30-7,34 m (2H); 7,44-7,46 m (2H).

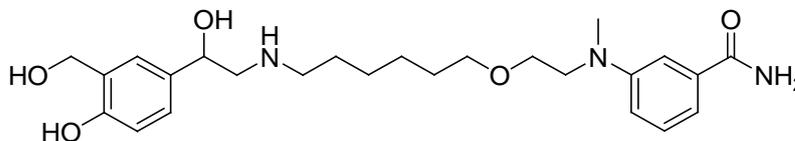
Intermedio 16

3-[(2-[(6-{2-[(4-Benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-hidroxi-etil)amino]hexil]oxi]etil)(metil)amino]benzamida

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de 0,33 g (1,10 mmol) de Intermedio 6 y 0,30 g (1,10 mmol) de 4-benciloxi-3-hidroximetilfenilglioxal (documento US 4.753.962; descripción 54) en 3 ml de THF y 3 ml de metanol. Después de enfriar con un baño de hielo/agua, se añaden 0,1 g (2,6 mmol) de borohidruro sódico en porciones y se continúa la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar, el residuo se reparte en acetato de etilo/agua, la fase orgánica se lava con NaOH 2N y más agua. La solución se seca y se concentra dando 0,54 g del compuesto del epígrafe que se usa *per se* en la etapa siguiente.

Ejemplo 3

3-[(2-[(6-{2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi]etil)(metil)amino]benzamida



Se disuelven 0,54 g (0,98 mmol) del Intermedio 16 en 60 ml de metanol. Después de añadir 0,5 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón, se somete el conjunto a hidrogenación a 0,069 MPa durante 5 horas. Se filtra el catalizador, el filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/8/1. De este modo, se obtienen 0,12 g (28%) del compuesto del epígrafe como un aceite, que se disuelve en 6 ml de isopropanol y se añaden 0,030 g (1 equivalente) de ácido fumárico. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se suspende en éter etílico/acetato de etilo, se filtra y se seca.

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,03-1,10 m (1H); 1,26 s ancho (3H); 1,43-1,58 m (4H); 2,75-2,87 m (3H) 2,94 s (2H); 3,34-3,39 m (4H); 3,51 s ancho (4H); 4,47 s (2H); 4,72-4,73 m (1H); 6,45 s (2H); 6,72-6,74 m (1H); 6,81-6,84 m (1H); 7,02-7,04 m (1H); 7,09-7,1 m (1H); 7,16-7,22 m (2H); 7,30 s ancho (1H); 7,86 s ancho (1H).

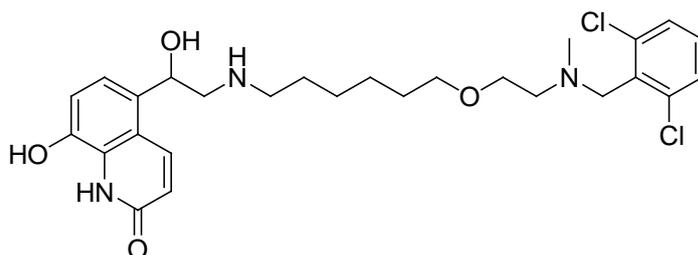
Intermedio 17

8-(Benciloxi)-5-{1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]etoxi}hexil)amino]etil}quinolin-2(1H)-ona

Se agita a 140°C (atmósfera de nitrógeno) durante 2 horas una mezcla de 0,7 g (1,43 mmol) de Intermedio 8, 0,57 g (1,71 mmol) de Intermedio 12, 0,32 g de yoduro sódico y 0,36 g de hidrogenocarbonato sódico en 1,6 ml de DMSO. Se añaden agua y acetato de etilo en exceso. La fase orgánica se lava cuidadosamente con agua, se seca y se concentra dando 1,5 g de un aceite que se disuelve en 10 ml de THF. Se añaden 0,8 g (3,0 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita el sistema a 45°C durante 3 horas. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico 0,1N. La fase ácida se lava con éter etílico, se neutraliza con hidrogenocarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Una vez seco y concentrado, se obtienen 0,7 g del compuesto del epígrafe suficientemente puro para continuar con la siguiente etapa.

10 Ejemplo 4

5-**{2-[(6-{2-[(2,6-Diclorobencil)(metil)amino]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi-etil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**



Se disuelven 0,7 g (1,11 mmol) del Intermedio 17 en 24 ml de MeOH y se añaden 0,15 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón. Se somete el conjunto a hidrogenación a 0,206 MPa durante 6 horas. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 50/6/0,4 luego 60/8/0,7 luego 70/10/1, dando 0,2 g (33%) del compuesto del epígrafe como un aceite. Éste se disuelve en 10 ml de etanol y se añaden 0,095 g (1 equivalente) de ácido fumárico. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se suspende en acetato de etilo, se filtra y se seca.

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,25-1,30 s ancho (4H); 1,41-1,63 m (4H); 2,18 s (3H); 2,60-2,63 m (2H); 2,81-3,05 m (4H); 3,37 t (2H); 3,48 t (2H); 3,72 s (2H); 5-29-5,31 m (1H); 6,53 s (2H); 6-52-6,55 m (2H); 6,97-6,99 m (1H); 7,12-7,14 m (1H); 7,29-7,33 m (1H); 7,43-7,45 m (2H); 8,17 s (1H); 8,19 s (1H).

Intermedio 18

N-Metil-N-(3-nitrobencil)amina

Se disuelven 5 g (29,14 mmol) de cloruro de 3-nitrobencilo en 20 ml de THF. Se añaden 87 ml (174 mmol) de una solución 2M de metilamina en THF con agitación y se agita el conjunto durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina y se añade al residuo hasta que el pH esté en el rango ácido una solución saturada de cloruro de hidrógeno en dioxano. La sal sólida se recoge en éter diisopropílico, se filtra y se lava con más éter diisopropílico. El residuo se reparte entre éter dietílico/HCl 1N y la fase acuosa se basifica añadiendo carbonato potásico sólido, se extrae con DCM, se seca y se concentra. Se obtienen de este modo 4,26 g de un aceite (84% de pureza por RMN de ¹H) del compuesto del epígrafe, que es suficientemente puro para continuar.

Intermedio 219

2-(6-{2-[Metil(3-nitrobencil)amino]etoxi}hexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se agita a 50°C durante la noche y dos horas más a 65°C una mezcla de 7,27 g (19,67 mmol) de Intermedio 4, 4,26 g (21,53 mmol) del Intermedio 18 y 3,7 ml de diisopropiltilamina. El residuo se reparte entre éter etílico y agua. La fase orgánica se lava varias veces con agua y luego se extrae con HCl 2N. La fase ácida se extrae con DCM, que se lava con NaOH 2N, agua, se seca y se concentra dando 5,43 g (62%) del compuesto del epígrafe.

Intermedio 20

{2-[(6-aminohexil)oxi]etil}metil(3-nitrobencil)amina

Se agita a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 5,4 g (12,28 mmol) del Intermedio 19 y 0,72 ml (0,74 g; 14,8 mmol) de hidrazina hidrato en 54 ml de etanol. Se añaden 0,36 ml adicionales de hidrazina hidrato y el sistema se lleva a reflujo durante 4 horas. El conjunto se enfría en un baño de hielo/agua mientras se añaden 108 ml de éter diisopropílico, gota a gota. Después de agitar durante 10 minutos se filtra el sólido. El filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se reparte en éter etílico/NaOH 2N. La solución de éter se lava sucesivamente con más NaOH 2N y agua, y se extrae con HCl 2N. La fase acuosa se lava con DCM, se basifica con NaOH concentrado y se extrae con éter dietílico, que a su vez se lava con agua, se seca y se concentra dando 2,84 g (70%) del compuesto del epígrafe (pureza del 95 % por HPLC/MS).

Intermedio 21**8-(Benciloxi)-5-[(6-{2-[(metil(3-nitrobencil)amino]etoxi)hexil]amino]etil} quinolin-2(1H)-ona**

Se disuelven 0,16 g (0,52 mmol) de 8-(benciloxi)-5-(dihidroxiacetil)quinolin-2(1H)-ona (documento EP 0147719, Ejemplo 2(1)) en 1,6 ml de DMSO. Se añaden 0,16 g (0,52 mmol) de intermedio 20 y se agita el sistema a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden 1,6 ml de MeOH y se enfría la solución en un baño de hielo/agua. Se añaden 0,079 g (1 eq) de borohidruro sódico y se continúa la agitación durante 2 horas. Después de añadir exceso de agua, el sistema se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/4/0,2. Se obtienen de este modo 0,14 g (44%) del compuesto del epígrafe como un aceite.

Intermedio 22**8-(Benciloxi)-5-[3-(6-{2-[(metil(3-nitrobencil)amino]etoxi)hexil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il}quinolin-2(1H)-ona**

Se disuelven 1,84 g (3,02 mmol) del Intermedio 21 en 3,0 ml de cloroformo. Se añaden 0,65 ml (0,47 g; 4,66 mmol) de trietilamina y 0,74 g (4,58 mmol) de carbonilbisimidazol. La solución se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añaden agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM, luego éter dietílico dando 0,36 g (19%) del compuesto del epígrafe.

Intermedio 23**5-[3-(6-{2-[(3-Aminobencil)(metil)amino]etoxi)hexil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]-8-(benciloxi)quinolin-2(1H)-ona**

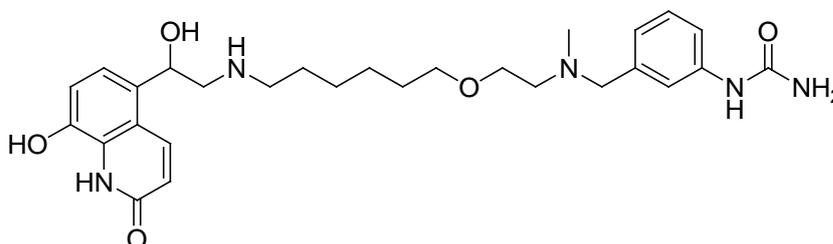
Se disuelven 0,33 g (0,52 mmol) del Intermedio 22 en 11,8 ml de etanol y se añaden 0,47 g (2,08 mmol) de dicloruro de estaño dihidrato. El sistema se lleva a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se evapora y el residuo se reparte en DCM/NaOH 6N. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra dando 0,29 g (92%) del compuesto del epígrafe puro.

Intermedio 24**N-(3-[[{2-[(6-{5-[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}hexil)oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil)urea**

Se disuelven 0,29 g (0,48 mmol) del Intermedio 23 en 2 ml de ácido acético. Se añade 1 ml de agua, y se enfría el sistema en un baño de hielo/agua. Con agitación, se añade lentamente gota a gota una solución de 0,16 g (1,95 mmol) de cianuro potásico en 2 ml de agua. Se continúa la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente y se añade agua en exceso. El producto se extrae con acetato de etilo, que se lava con solución de hidrogenocarbonato sódico, agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/4/0,2. Se obtienen de este modo 0,11 g (35%) del compuesto del epígrafe.

Intermedio 25**N-(3-[[{2-[(6-{5-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il}hexil)oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil)urea**

Se disuelven 0,11 g (0,17 mmol) del Intermedio 24 en THF y se añaden 0,10 g (0,78 mmol) de trimetilsilanolato potásico. El sistema se lleva a reflujo durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añaden 5 ml de DMSO con el fin de garantizar una disolución completa de los componentes y se mantiene el reflujo durante 2 horas. Después de añadir 0,1 g adicionales de silanolato y mantener el reflujo durante 2 horas y repetir una vez más esta operación, se completa la reacción. Se añaden THF y solución saturada de cloruro amónico en exceso. La fase orgánica se seca y se concentra dando 0,06 g (57%) del compuesto del epígrafe suficientemente puro para continuar con la siguiente etapa.

Ejemplo 5**N-(3-[[{2-[(6-{2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino}hexil)oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil)urea.**

Se disuelven 0,51 g (0,82 mmol) del Intermedio 25 en 50 ml de MeOH. Se añaden 0,5 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón y se somete el sistema a hidrogenación a baja presión durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar el catalizador y concentrar el filtrado, el residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 80/20/2 luego 70/30/3. Se obtienen de este modo 0,22 g (51%) del compuesto del epígrafe.

- 5 RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,22-1,30 s ancho (4H); 1,36-1,48 m (4H); 2,14 s (3H); 2,47-2,56 m (4H); 2,64-2,70 m (2H); 3,33 t (2H); 3,41 s (2H); 3,46 t (2H); 5,00-5,04 m (1H); 5,81 s (2H); 6,48-6,51 m (1H); 6,79-6,82 m (2H); 6,89-6,92 m (1H); 7,05-7,15 m (2H); 7,28-7,30 m (2H); 8,15-8,18 m (1H); 8,52 s (1H).

Intermedio 26

Éster bencilico del ácido metil-(3-nitro-bencil)carbámico

- 10 Se disuelven 12,8 g (77,02 mmol) del Intermedio 18 en 400 ml de DCM. Se añaden 12,8 ml (9,21 g; 94,5 mmol) de trietilamina. La solución se enfría en un baño de hielo/agua y se añade gota a gota una solución de 13,12 ml (15,67 g; 91,9 mmol) de clorofornio de bencilo en 60 ml de DCM. Se continúa la agitación durante 15' a esta temperatura y 1 hora a temperatura ambiente. La solución se lava varias veces con agua, se seca y se concentra dando 23,1 g del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

- 15 **Intermedio 27**

Éster bencilico del ácido (3-amino-bencil)-metil-carbámico

- 20 Se lleva a reflujo durante dos horas una mezcla de 23,1 g (76,9 mmol) del Intermedio 26 y 69,5 g (307,5 mmol) de dicloruro de estaño dihidrato en 500 ml de etanol. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se vuelve a disolver en 250 ml de DCM. La solución se lava con 500 + 250 ml de NaOH 2N, agua, y se seca y concentra dando 20,7 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del epígrafe.

Intermedio 28

Éster bencilico del ácido metil-(3-ureido-bencil)-carbámico

- 25 Se disuelven 20,5 g (75,8 mmol) del Intermedio 27 en 150 ml de ácido acético. Se añaden 50 ml de agua y la solución se enfría en un baño de hielo/agua. Se añade lentamente y gota a gota una solución de 27,1 g (334,0 mmol) de cianuro potásico en 50 ml de agua. Cuando finaliza la adición, se continúa agitando durante 30' a temperatura ambiente. Se añade agua en exceso y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución al 4% de hidrogenocarbonato sódico y agua, se seca y se concentra. El residuo cristaliza por tratamiento con éter etílico. El sólido se filtra y se recristaliza en un poco de DCM/éter diisopropílico. Se obtienen de este modo 15,9 g (61%) del compuesto del epígrafe.

- 30 **Intermedio 29**

(3-Metilaminometil-fenil)-urea

- 35 Se disuelven 15,9 g (50,74 mmol) del Intermedio 29 en 450 ml de metanol. Se añaden 0,8 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón y el sistema se somete a hidrogenación a 0,276 MPa durante 4 horas. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se concentra y el residuo se trata con éter etílico. El sólido cristalino se filtra y se lava con un poco de éter dietílico. Se obtienen de este modo 8,2 g (90%) del compuesto del epígrafe.

Intermedio 30

N-(3-((2-((6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil)oxi)etil)(metil)amino)metil) fenil)urea

- 40 Se agita a 70°C durante 72 horas una mezcla de 8,2 g (45,75 mmol) del Intermedio 29, 15,47 g (41,8 mmol) del Intermedio 4 y 4,15 g de hidrogenocarbonato sódico en 81 ml de DMF. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se reparte en acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra dando un aceite. Este se disuelve en 150 ml de acetato de etilo y se añaden 150 ml de éter etílico. Se separa un aceite coloreado y se descarta. La solución se concentra dando 16,0 g (83%) del compuesto del epígrafe como un aceite suficientemente puro para continuar con la etapa siguiente.

Intermedio 31

- 45 **N-(3-((2-((6-amino)hexil)oxi)etil)(metil) amino)metil)fenil)urea**

Se lleva a reflujo durante 2 horas una mezcla de 16,0 g (35,35 mmol) del Intermedio 30 y 2,56 ml (2,64 g; 52,7 mmol) de hidrazina monohidrato en 190 ml de etanol y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se reparte en NaOH 2N (150 ml)/éter etílico (100 ml). La fase acuosa se lava con 100 ml de éter etílico y se extrae con DCM. Añadiendo solución saturada de carbonato potásico a la capa

acuosa se extrae más producto con DCM. Los extractos se secan y concentran dando 8,9 g (78%) del producto del epígrafe como un aceite.

Intermedio 32

5 ***N*-(3-((14*R*)-14-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2,16,16,17,17-pentametil-5,15-dioxa-2,12-diaza-16-silaooctadec-1-il)fenil)urea**

Se agita a 85°C durante 20 horas una mezcla de 3,0 g (6,14 mmol) de 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-bromo-1-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)etil)quinolin-2(1*H*)-ona (documento US 2004 0059116), 2,0 g (6,20 mmol) de Intermedio 31, 1,4 g (9,33 mmol) de yoduro sódico y 1,56 g (18,5 mmol) de hidrogenocarbonato sódico en 7,5 ml de DMSO. Se añaden otros 0,5 g (1,02 mmol) del derivado bromo y se continúa la agitación a 85°C durante 18 horas. Se añade agua y acetato de etilo en exceso y la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/2,5/0,2 dando 0,80 g (18%) del compuesto del epígrafe.

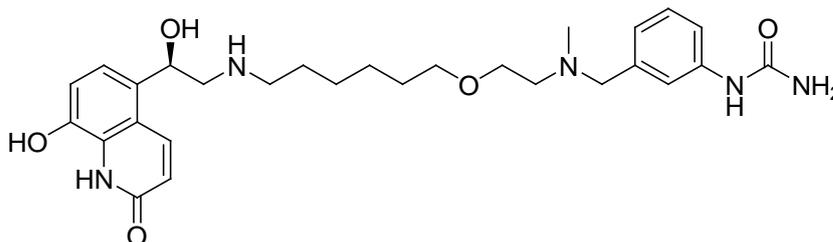
Intermedio 33

15 ***N*-(3-((2-((2*R*)-2-[8-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-hidroxi)etil)amino)hexil)oxi)etil)(metil)amino]metil)fenil)urea**

Se disuelven 0,8 g (1,09 mmol) del Intermedio 32 en 12 ml de THF y se añaden 0,50 g (1,89 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y el sistema se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de concentrar, el residuo se reparte en acetato de etilo/agua, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/4/0,2 dando 0,45 g (66%) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 6

20 ***N*-(3-((2-((6-((2*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)etil)(metil)amino]metil)fenil)urea**



Se disuelven 0,45 g (0,73 mmol) del Intermedio 33 en 45 ml de metanol. Se añaden 0,45 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón y el sistema se somete a hidrogenación a baja presión durante 20 horas. Después de filtrar el catalizador, el disolvente se evapora a vacío y el residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/8/1 dando 0,22 g (57%) del compuesto del epígrafe.

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,25-1,32 s ancho (4H); 1,39-1,53 m (4H); 2,14 s (3H); 2,47-2,60 m (4H); 2,71-2,73 m (2H); 3,33 t (2H); 3,42 s (2H); 3,46 t (2H); 5,03-5,08 m (1H); 5,83 s (2H); 6,49-6,52 m (1H); 6,80-6,82 m (1H); 6,90-6,93 m (1H); 7,06-7,16 m (2H); 7,28-7,31 m (2H); 8,16-8,19 m (1H); 8,55 s (1H).

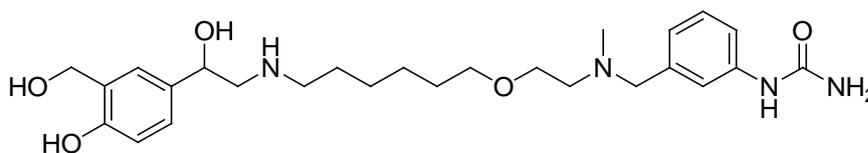
30 Intermedio 34.

***N*-(3-((2-((6-((2-[[4-(Benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-hidroxi)etil)amino)hexil)oxi)etil)(metil)amino]metil)fenil)urea**

Se agita a temperatura ambiente durante 15 horas una solución de 0,8 g (2,48 mmol) de Intermedio 31 y 0,70 g (2,59 mmol) de 4-benciloxi-3-hidroximetilfenilglioxal (documento US 4.753.962; descripción 54) en 10 ml de THF y 10 ml de metanol. Después de enfriar con un baño de hielo/agua, se añaden 0,2 g (5,2 mmol) de borohidruro sódico en porciones y se continúa la agitación durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añaden 80 ml de DCM y la solución se lava con 20 ml de agua. La solución acuosa, después de añadir cloruro amónico, se vuelve a extraer con más DCM. Los extractos reunidos de DCM se secan y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/4/0,2 dando 0,30 g (21%) del compuesto del epígrafe.

40 Ejemplo 7

***N*-(3-((2-((6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil)oxi)etil)(metil)amino]metil)fenil)urea**



Se disuelven 0,3 g (0,52 mmol) del Intermedio 34 en 12 ml de MeOH. Se añaden 0,015 g de catalizador de paladio al 10% sobre carbón y se somete el sistema a hidrogenación a baja presión durante 16 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar el catalizador y concentrar, el residuo se purifica por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH/NH₃ ac. 40/4/0,2 dando 0,14 g (60%) del compuesto del epígrafe. Éste se disuelve en 5 ml de metanol y se añaden 0,033 g (1 equivalente) de ácido fumárico disuelto en metanol. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se suspende en acetato de etilo, se filtra y se seca.

RMN de ¹H (d₆-DMSO): 1,29 s ancho (4H); 1,46-1,65 s ancho (4H); 2,16 s (3H); 2,49-2,53 m (2H); 2,86-2,92 m (2H); 2,98-3,03 m (1H); 3,34 t (2H); 3,44 s (2H); 3,48 t (2H); 4,48 s (2H); 4,79-4,82 m (1H); 5,97 s ancho (2H); 6,50 s (2H); 6,74-6,82 m (2H); 7,03-7,16 m (2H); 7,29-7,35 m (3H); 8,86 s (1H).

Intermedio 35

((3-[(6-Bromohexil)oxi]propoxi)metil)benceno

Se agitó intensamente a temperatura ambiente durante 20 horas una mezcla de 3-(benciloxi)propan-1-ol (25 ml, 26,1 g, 0,157 mol), 1,6-dibromohexano (85 ml, 134,8 g, 0,552 mol), bromuro de tetrabutilamonio (1,0 g, 0,003 mol) y 60 ml de solución acuosa de NaOH (50% en peso). La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con hexano (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por destilación a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite incoloro (23,6 g, 45%), temperatura de ebullición: 150°C-156°C, 0,3 mm Hg).

Intermedio 36

2-{6-[3-(benciloxi)propoxi]hexil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadieron a una solución de 100,0 g (0,304 mol) de Intermedio 35 en 220 ml de dimetilformamida, 64,7 g (0,349 mol) de ftalimida potásica y 0,2 g (0,4 mmol) de bromuro de hexadeciltributylfosfonio. La mezcla se agitó a 75°C durante 4 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de este tiempo de reacción el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y la solución obtenida se extrajo con éter dietílico (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite. (115,1g, 96%).

Intermedio 37

2-[6-(3-hidroxi)propoxi]hexil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución de 42,5 g (0,107 mol) de Intermedio 36 en 200 ml de metanol y 150 ml de acetato de etilo se añadieron 2,0 g de Pd/C (10%). La mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente a 0,262 MPa durante 4 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (30,5 g, 93%).

Intermedio 38

Metanosulfonato de 3-[[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil]oxi]propilo

Se añadió una solución de 2,67 ml (3,95 g, 0,0345 mol) de cloruro de metanosulfonilo en 40 ml de diclorometano a una solución de 10,0 g (0,0327 mol) de Intermedio 37 y 5 ml (3,63 g, 0,0359 mol) de trietilamina en 65 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo de reacción, se añadieron 500 µl (3,59 mmol) de trietilamina y 267 µl (3,45 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió diclorometano en exceso y la solución obtenida se lavó con agua, NaHCO₃ (solución al 4%) (x2), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (70:30→40:60) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite. (8,94 g, 71%).

Intermedio 39

2-(6-{3-[(2,6-Diclorobencil)(metil)amino]propoxi}hexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se agitó intensamente a 45°C durante 18 horas una mezcla de 3,23 g (8,4 mmol) de Intermedio 38, 2,0 g (10,5 mmol) de Intermedio 10 y 1,59 ml (1,18 g, 9,1 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La reacción bruta se diluyó con 150 ml de éter etílico y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se extrajo con HCl 2N (2 x 50 ml), se reunieron las

soluciones ácidas y se extrajeron con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se reunieron las soluciones de cloruro de metileno, se lavaron con NaOH 6N (para obtener la base libre) y agua (x2), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite ámbar (3,15g, 78%) y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 Intermedio 40

{3-[(6-Aminohexil)oxi]propil}(2,6-diclorobencil)metilamina

Se añadieron 0,38 ml (7,83 mmol) de hidrazina monohidrato a una solución de 3,15 g (6,60 mmol) de Intermedio 39 en 30 ml de etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas. Después de este tiempo, se añadieron 63 µl (1,32 mmol) de hidrazina monohidrato y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se formó un sólido blanco durante el proceso. La mezcla de reacción se trató con 60 ml de éter isopropílico y se filtró. El sólido se descartó y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con éter etílico y se lavó con NaOH 2N y agua. La fase orgánica se extrajo con HCl 2N (x2). Los extractos ácidos se reunieron, se lavaron con cloruro de metileno y se basificaron con K₂CO₃ sólido. La solución básica acuosa se extrajo con éter etílico (x3). Los extractos de éter se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:0,5 → 90:10:1 → 80:20:2). El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite incoloro (1,05 g, 45%).

Intermedio 41

N-(2,6-Diclorobencil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-N,2,2,3,3-pentametil-4,14-dioxa-7-aza-3-silaheptadecan-17-amina

Se añadieron 0,52 g (3,78 mmol) de carbonato potásico sólido a una solución de 1,05 g (3,02 mmol) de Intermedio 40 y 1,21 g (3,02 mmol) de Intermedio 14 en 12 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 105°C, en atmósfera de nitrógeno, durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El aceite marrón obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (35:1). El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite ámbar (715 mg, 35%).

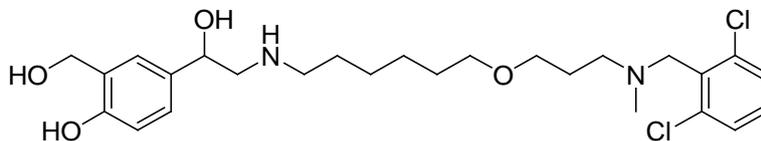
Intermedio 42

2-[(6-{3-[(2,6-diclorobencil)(metil)amino]propoxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se añadieron 1,159 g (1,16-1,74 mmol) de fluoruro de tetrabutil amonio sobre SiO₂ (capacidad (F): 1,0-1,5 mmol /g) a una solución de 610 mg (0,913 mmol) de Intermedio 41 en 14 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de nitrógeno, durante 19 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (9:1) → cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:0,5). El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite ámbar (430 mg, 85%).

Ejemplo 8

4-{2-[(6-{3-[(2,6-Diclorobencil)(metil)amino]propoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)fenol



Se agitó a 70°C durante 30 minutos una mezcla de 480 mg (0,87 mmol) de Intermedio 42, 23,2 ml de ácido acético glacial y 5,9 ml de agua. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con ciclohexano y se concentró (x2), el residuo se diluyó con cloroformo (exento de etanol) y se concentró de nuevo. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:1→90:15:1,5). El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (345 mg, 77%).

RMN de ¹H (400 MHz, Cl₃CD) δ ppm: 1,28-1,35 (m, 4H), 1,43-1,56 (m, 4H), 1,80-3,0 (s ancho, 4H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,54-2,82 (m, 6H), 3,36 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,44 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,58 (dd, J=8,7, 3,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 6,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H).

MS: 513 (2 Cl) [M+1]⁺

Intermedio 43**3-(Metilamino)benzamida**

Se añadieron 11,71 g (125 mmol) de carbonato potásico a una solución de 16,26 g (119 mmol) de 3-aminobenzamida en 445 ml de tetrahidrofurano seco. Se añadió gota a gota a la suspensión obtenida mientras se agitaba una solución de 11,83 ml (15,77 g, 125 mmol) de sulfato de dimetilo en 30 ml de tetrahidrofurano seco. La agitación continuó durante 66 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua, la solución obtenida se saturó con carbonato potásico sólido y se extrajo con éter etílico varias veces. Los extractos de éter se reunieron, se lavaron con un pequeño volumen de salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando mezclas de cloroformo/metanol (desde 50:1 hasta 15:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una goma pegajosa que dio un sólido después de tratamiento con éter isopropílico (6,74 g, 38%).

Intermedio 44**3-[(3-[(6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil)oxi]propil)(metil)amino] benzamida**

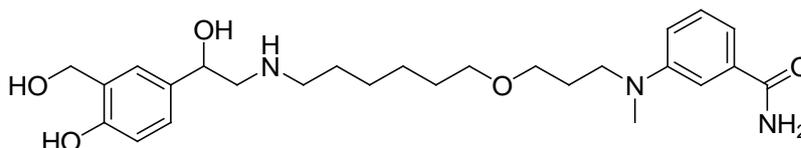
Se agitó intensamente a 120°C durante 5 horas una mezcla de 3,06 g (8,0 mmol) de Intermedio 38, 1,50 g (10,0 mmol) de Intermedio 43 y 2,8 ml (2,08 g, 16,0 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos de éter se reunieron, se lavaron con una solución de ácido cítrico al 10%, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol 50:1→30:1. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (3,0 g, 86%).

Intermedio 45**3-[(3-[(6-aminohexil)oxi]propil)(metil)amino]benzamida**

Se añadieron 0,4 ml (8,25 mmol) de hidrazina monohidrato a una solución de 3,0 g (6,86 mmol) de Intermedio 44 en 30 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se formó un sólido blanco durante el proceso. La mezcla de reacción se filtró, se descartó el sólido y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico 90:10:1→80:20:2. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (1,27 g, 60%).

Intermedio 46**3-[(3-[(2-[(4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-hidroxi)etil]amino)hexil]oxi]propil) (metil)amino]benzamida**

Se añadió una solución de 500 mg (1,626 mmol) de Intermedio 45 en 4,5 ml de metanol a una suspensión de 435 mg (1,609 mmol) de 4-benciloxi-3-hidroximetilfenilglioal (documento US 4,753,962; descripción 54) en 4,5 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C-5°C y se añadieron en varias porciones 145 mg (3,833 mmol) de NaBH₄. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con NaOH 2N, agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto del epígrafe se obtuvo como un aceite. (770 mg, 85%).

Ejemplo 9**3-[(3-[(2-[(2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]propil) (metil)amino]benzamida**

Se disolvieron 770 mg (1,366 mmol) de Intermedio 46 en 77 ml de MeOH y se añadieron 155 mg de Pd/C (10%). La mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente a 0,069 MPa durante 5 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol/hidróxido amónico 90:10:1→80:20:0,5 como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma seca (395 mg, 61%).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1,23-1,35 (m, 4H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 2,47-2,62 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,28-3,44 (m, 6H), 4,46 (s, 2H), 4,47-4,52 (m, 1H), 4,84-5,11 (s ancho, 2H), 6,68 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=8,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,18 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,21 (s ancho, 1H), 7,25 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,83 (s ancho, 1H), 8,86-9,36 (s ancho, 1H).

5 MS: 474 $[\text{M}+1]^+$.

Intermedio 47

3-[[[13R]-13-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-15,15,16,16-tetrametil-4,14-dioxa-11-aza-15-silaheptadec-1-il](metil)amino]benzamida

10 Se añadieron 0,281 g (2,033 mmol) de carbonato potásico sólido a una solución de 499 mg (1,623 mmol) de Intermedio 45 y 652 mg (1,624 mmol) de [(1R)-2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etoxi](terc-butil)dimetilsilano (documento US 2004167167, Preparación 43) en 6,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 105°C en atmósfera de nitrógeno durante 23,5 h y luego durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida.

15 El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando cloroformo \rightarrow cloroformo/metanol (150:1) \rightarrow cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:1 \rightarrow 80:20:2) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (515 mg, 50%).

Intermedio 48

3-[[3-[[6-[[2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino]hexil]oxi]propil](metil)amino]benzamida

20 Se añadieron 1,257 g (1,26-1,88 mmol) de fluoruro de tetrabutil amonio sobre SiO_2 (capacidad (F):1,0-1,5 mmol /g) a una solución de 620 mg (0,987 mmol) de Intermedio 47 en 14,9 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16h. La agitación continuó durante 26 horas más y durante este tiempo se añadieron en varias porciones 989 mg (0,989-1,483 mmol) más de fluoruro de tetrabutil amonio sobre SiO_2 controlándose la reacción por HPLC-MS.

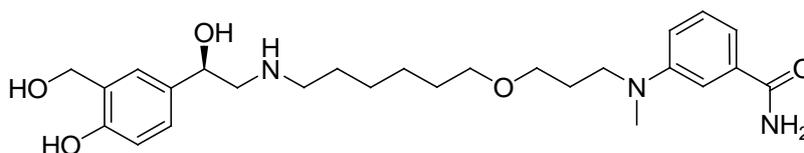
25

La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con tetrahidrofurano y con una mezcla de cloroformo/metanol/hidróxido amónico 90:10:1, los filtrados se reunieron y concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (15:1) \rightarrow cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:0,1 \rightarrow 90:10:1). Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (374 mg, 74%).

30

Ejemplo 10

3-[[3-[[6-[[2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino]hexil]oxi]propil](metil)amino]benzamida



35 Se agitó a 80°C durante 30 minutos una mezcla de 369 mg (0,718 mmol) de Intermedio 48, 7,7 ml de ácido acético glacial y 3,3 ml de agua. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con ciclohexano y se concentró (x2), el residuo se diluyó con cloroformo y se concentró de nuevo (x2). El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico 90:10:1. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (213 mg, 63%).

40 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm: 1,24-1,36 (m, 4H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,46-2,63 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 3,19-3,50 (m, 6H), 4,46 (s, 2H), 4,52 (t, $J=6,3$ Hz, 1H), 4,79-5,24 (s ancho, 2H), 6,69 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=8,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=8,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,18 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,22 (s ancho, 1 H), 7,24-7,28 (d, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 8,73-9,56 (s ancho, 1H)

MS: 474 $[\text{M}+1]^+$.

Intermedio 49**3-[(metilamino)metil]benzonitrilo**

A una solución disponible de forma comercial de metilamina 2M en tetrahidrofurano (200 ml, 400 mmol) se añadieron gota a gota 11,2 g (57,1 mmol) de 3-(bromometil)benzonitrilo disuelto en 112 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con éter etílico y se extrajo con HCl 1N. Los extractos ácidos se basificaron con carbonato potásico sólido y la solución básica se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (7,98 g, 96%).

Intermedio 50**3-[(metilamino)metil]benzamida**

Se añadieron 7,98 g (142,2 mmol) de KOH en polvo (85%) a una solución de 7,98 g (54,6 mmol) de Intermedio 49 en 80 ml de isopropanol. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura de reflujo. El disolvente se redujo a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en un pequeño volumen de agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se trató con hexano y se concentró (x3). El residuo obtenido se trató con cloroformo y se concentró (x3) y finalmente los disolventes residuales se eliminaron usando una bomba de vacío de aceite. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite que solidificó lentamente a temperatura ambiente. (5,14 g, 57%).

Intermedio 51**3-[[2-[[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil]oxi]etil](metil)amino]metil] benzamida**

Se calentó a 70°C durante 48 horas una mezcla de 1,5 g (9,13 mmol) de Intermedio 50, 3,07 g (8,30 mmol) de Intermedio 4 y 0,8 g (9,55 mmol) de bicarbonato sódico sólido en 15 ml de dimetilformamida anhidra. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol 15:1 → 9:1. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite. (2,81 g, 77%).

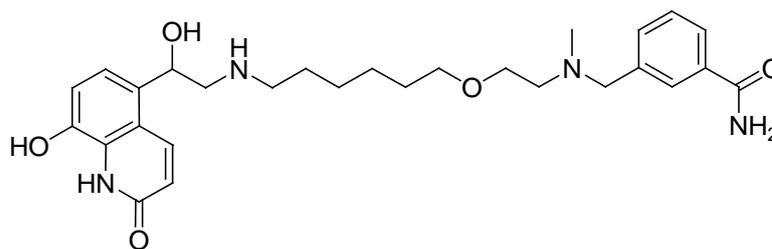
Intermedio 52**3-[[2-[[6-(6-aminohexil)oxi]etil](metil)amino]metil]benzamida**

Se añadieron 0,47 ml (9,60 mmol) de hidrazina monohidrato a una solución de 2,80 g (6,40 mmol) de Intermedio 51 en 33 ml de etanol. La mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas. Se formó un sólido blanco durante el proceso. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con etanol y con éter etílico. El sólido se descartó. Los filtrados se reunieron y concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 80 ml de NaOH 1N y se extrajo con diclorometano (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (1,78 g, 90%).

Intermedio 53**3-[[2-[[6-[[2-[[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-hidroxi]etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]benzamida**

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución de 1,06 g (3,25 mmol) de 8-(benciloxi)-5-(dihidroxiacetil)quinolin-2(1H)-ona (documento EP 0147719 A2, Ejemplo 2 (1)) y 1,0 g (3,25 mmol) de Intermedio 52 en 10 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de metanol, se enfrió hasta 0-5°C y se añadieron en varias porciones 0,37 g (9,76 mmol) de NaBH₄. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 150 ml de solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con etanol y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando cloroformo/metanol (9:1) → cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:1 → 80:20:2) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (1,23 g, 63%).

Ejemplo 11**3-[[2-[[6-[[2-[[2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]benzamida**



Se añadieron 32 mg de Pd/C (10%) a una solución de 1230 mg (2,047 mmol) de Intermedio 53 en 123 ml de MeOH. La mezcla se sometió a hidrogenación (botella de H₂) a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de este tiempo se añadieron 64 mg más de Pd/C (10%) y continuó la hidrogenación durante 22 horas en las mismas condiciones. El catalizador se separó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico (80:20:2→80:20:3). El producto del epígrafe se obtuvo como una espuma seca (670 mg, 64%).

RMN de ¹H (300 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 1,20-1,31 (m, 4H), 1,33-1,41 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,45-2,58 (m, 4H), 2,61-2,73 (m, 2H), 3,33 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,48 (t, J=5,9 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,97-5,05 (m, 1H), 6,49 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 3H), 7,74 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,96 (s ancho, 1H), 8,17 (d, J=10,2 Hz, 1H).

MS: 511 [M+1]⁺.

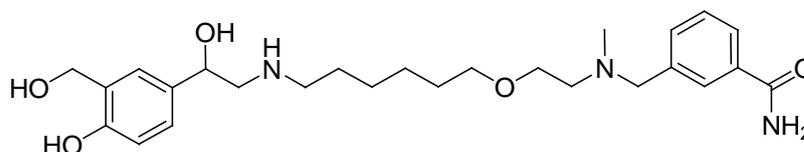
Intermedio 54

3-[[[2-[[6-((2-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-hidroxi)etil]amino)hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]benzamida

Se añadió una solución de 705 mg (2,293 mmol) de Intermedio 53 en metanol a una suspensión de 614 mg (2,272 mmol) de 4-benciloxi-3-hidroximetilfenilgloxal (documento US 4.753.962; descripción 54) en tetrahidrofurano. La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5°C y se añadieron 205 mg (5,419 mmol) de NaBH₄ en varias porciones. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y lavaron con NaOH 2N, agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:1→80:20:2) como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:0,3→90:15:1,5) como eluyente. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (830 mg, 65%).

Ejemplo 12

3-[[[2-[[6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etil](metil) amino]metil]benzamida



Se añadieron 13 mg de Pd/C (10%) a una solución de 648 mg (1,150 mmol) de Intermedio 54 en 78 ml de metanol y la mezcla se sometió a hidrogenación (botella de H₂) a temperatura ambiente durante 23 horas. Se filtró el catalizador y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando cloroformo/metanol (15:1)→cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:0,1→80:20:4) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El aceite resultante (196 mg) se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico (85:15:1). El producto del epígrafe se obtuvo como un aceite (97 mg, 25,2%, HPLC: 75%)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃ + 2 gotas de d₆-DMSO) δ ppm: mezcla de compuestos.

HPLC-MS: 75,2% de compuesto del epígrafe, 474 [M+1]⁺; 23,0% de impureza, 431 [M+1]⁺

Intermedio 55

[3-(2,4-Dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)bencil]metilcarbamato de bencilo

Se añadieron en varias porciones 0,46 g (11,50 mmol) de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) a una suspensión de 2,40 g (7,66 mmol) de Intermedio 29 en 48 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1,5 horas (hasta que no se observó formación de H₂). Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 1,63 ml (1,70 g, 11,50 mmol) de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo. La mezcla se agitó a temperatura de reflujo en atmósfera de N₂ durante 1,5 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 76,8 ml de ácido acético (solución acuosa al 40%) y la agitación continuó durante 1,5 horas. La reacción bruta se trató con agua y se extrajo con diclorometano (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua, solución al 4% de NaHCO₃, agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando mezclas de cloroformo/metanol (75:1 → 25:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (607 mg, 22%).

Intermedio 56

1-{3-[(metilamino)metil]fenil}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Se agitó a temperatura de reflujo durante 30 min una solución de 602 mg (1,648 mmol) de Intermedio 55 en 18,6 ml de solución saturada de etanol/HCl(g). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con etanol y se concentró (x2). El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:1). El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite. (271 mg, 71%).

Intermedio 57

2-(6-{2-[[3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)bencil](metil)amino]etoxi}hexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se añadieron 118 mg (1,405 mmol) de bicarbonato sódico a una solución de 453 mg (1,226 mmol) de Intermedio 4 y 312 mg (1,349 mmol) de Intermedio 56 en 3 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 21 horas. Después de este tiempo se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. (595 mg, 96%).

Intermedio 58

1-(3-[[2-[(6-aminohexil)oxi]etil](metil)amino]metil]fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Se añadieron 0,07 ml (1,44 mmol) de hidrazina monohidrato a una solución de 0,582 g (1,15 mmol) de Intermedio 57 en 6 ml de etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con cloroformo obteniendo un sólido que se filtró, se lavó con cloroformo y se desechó. Los filtrados se reunieron y concentraron. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando cloroformo/metanol (15:1) → cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:0,1 → 80:20:3) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (247 mg, 57%).

Intermedio 59

5-acetil-8-[(4-metoxibencil)oxi]quinolin-2(1H)-ona

Se añadió una solución de 10,7 ml (12,41 g, 0,079 mol) de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno en 47 ml de dimetilformamida anhidra en un período de 4 horas a una mezcla de 14,40 g (0,071 mol) de 5-acetil-8-hidroquinolin-2(1H)-ona (documento US 2004 0059116), 6,6 g (0,078 mol) de NaHCO₃ y una cantidad catalítica de yoduro sódico en 360 ml de dimetilformamida anhidra, agitada a 40°C. La mezcla obtenida se agitó a 40°C durante una noche. Después de este tiempo de reacción se añadieron 3,3 g (0,039 mol) de NaHCO₃ y luego se añadió una solución de 5,35 ml (6,21 g, 0,040 mol) de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno en 23,5 ml de dimetilformamida anhidra, a 40°C, en un período de 4 horas. La agitación continuó durante toda la noche manteniendo la temperatura. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua y el sólido obtenido se filtró y se lavó con acetato de etilo. El sólido se disolvió en diclorometano y la solución obtenida se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄, MgSO₄) y se concentró. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido que se trató con éter dietílico y se filtró. (18,5 g, 80%).

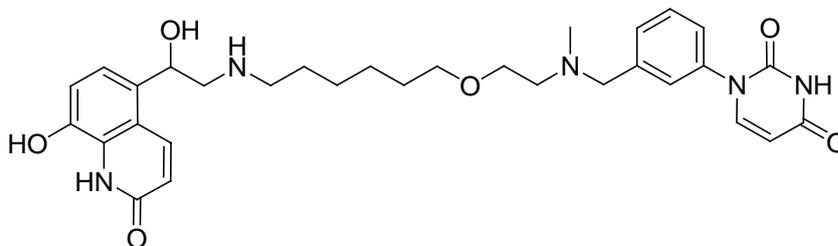
Intermedio 60

{8-[(4-metoxibencil)oxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il}(oxo)acetaldehído

Se agitó durante una noche a temperatura de reflujo una mezcla de 2,5 g (7,73 mmol) de Intermedio 59, 39 ml de dioxano, 1,7 ml de agua y 1,28 g (11,60 mmol) de dióxido de selenio. La solución caliente se filtró entonces a través de Celite®. El primer filtrado se descartó. Los sólidos se lavaron con dioxano caliente varias veces y los filtrados se reunieron y concentraron a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido. (2,01 g, 73%).

Intermedio 61**1-(3-[[[2-[[6-[[2-hidroxi-2-(8-[[4-metoxibencil)oxi]-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]fenil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

5 Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de N₂ una solución de 213 mg (0,569 mmol) de Intermedio 60 y 263 mg (0,740 mmol) de Intermedio 58 en 3 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se diluyó con 3 ml de metanol, se enfrió hasta 0-5°C y se añadieron en dos porciones 86,1 mg de NaBH₄ (2,276 mmol). La mezcla de reacción se filtró 15 minutos a 0-5°C y 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La reacción se diluyó con 30 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 30 ml de solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con etanol y se concentró (x2). El residuo obtenido se diluyó con cloroformo y metanol y se concentró. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando cloroformo/metanol (9:1)→ cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:1→80:20:2) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una espuma seca (253 mg, 64%).

Ejemplo 13**1-(3-[[[2-[[[2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]fenil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

20 Se añadieron 0,270 ml (3,634 mmol) de ácido trifluoroacético a una solución de 245 mg (0,351 mmol) de Intermedio 61 en 5 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 3,5 horas. Después de este tiempo se añadieron 0,136 ml (1,831 mmol) más de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con cloroformo y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con una mezcla de cloroformo/metanol/hidróxido amónico (80:20:2) y se concentró (x2) y el producto resultante se diluyó con cloroformo y se concentró de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice llevando a cabo una elución con gradiente usando cloroformo/metanol (9:1)→ cloroformo/metanol/hidróxido amónico (90:10:1→80:20:2) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (66 mg, 33%).

30 RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm: 1,21-1,32 (m, 4H); 1,33-1,41 (m, 2H); 1,41-1,50 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,46-2,58 (m, 4H); 2,61-2,74 (m, 2H); 3,34 (t, J=6,7 Hz, 2H); 3,48 (t, J=5,9 Hz, 2H); 3,55 (s, 2H); 4,98-5,05 (m, 1H); 5,66 (d, J=7,8 Hz, 1H); 6,49 (d, J=9,8 Hz, 1H); 6,90 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,06 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,26-7,30 (m, 1H); 7,31-7,36 (m, 2H); 7,39-7,45 (m, 1H); 7,69 (d, J=7,8 Hz, 1H); 8,16 (d, J=10,2 Hz, 1H).

MS: 578 [M+1]⁺.

Intermedio 62**3-Mercaptobenzoato de metilo**

A una solución de 3 g (0,01946 mol) de ácido 3-mercaptopbenzoico en 30 ml de metanol, enfriada a 0-5°C, se añadieron cuidadosamente 0,53 ml de ácido sulfúrico concentrado (95-98%). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y a continuación se llevó a reflujo durante 2,5 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta 0-5°C y se añadieron cuidadosamente 0,13 ml más de ácido sulfúrico concentrado (95-98%). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1,5 horas y a continuación se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución obtenida se lavó con solución acuosa al 4% de NaHCO₃ (x2), agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (2,81 g, 85,9%).

Intermedio 63**3-(Ciclopentiltio)benzoato de metilo**

Una solución de 2,35 g del Intermedio 62 (0,0140 mol), 1,50 ml de bromociclopentano (2,08 g, 0,0140 mol) y 4,55 g de Cs_2CO_3 (0,0140 mol) en 95 ml de acetonitrilo se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción, el disolvente se eliminó por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con cloroformo/hexano (1:1) \rightarrow cloroformo \rightarrow cloroformo/metanol (50:1 a 15:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (2,18 g, 65,9%).

Intermedio 64

10 3-(Ciclopentilsulfonyl)benzoato de metilo

A una solución de 2,16 g del Intermedio 63 (0,00914 mol) en 54 ml de diclorometano, enfriada en un baño de hielo, se añadieron en varias porciones 4,10 g de ácido 3-cloroperóxibenzoico (0,01829 mol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. Durante el proceso se formó un sólido blanco. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (se disolvió el sólido blanco) y la solución obtenida se lavó con solución acuosa al 4% de NaHCO_3 (comprobando el pH alcalino de la capa acuosa) y con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo como eluyente. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (2,14 g, 87,3%).

Intermedio 65

Ácido 3-(ciclopentilsulfonyl)benzoico

A una solución de 1945 mg (7,249 mmol) del Intermedio 64 en 95 ml de tetrahidrofurano y 95 ml de agua, se añadieron 346 mg (14,447 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el tetrahidrofurano por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con 150 ml de agua y la solución acuosa se acidificó (pH=3) usando HCl 2N. La solución acuosa ácida se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del epígrafe en forma de un sólido blanco (1570 mg, 85,2%).

Intermedio 66

3-(Ciclopentilsulfonyl)-N-metilbenzamida

A una solución de 1410 mg (5,545 mmol) del Intermedio 65 en 47 ml de cloroformo (libre de etanol), enfriado hasta 0-5°C, se añadieron tres gotas de dimetilformamida anhidra y 0,75 ml (1128 mg, 8,887 mmol) de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a 0-5°C y 2 horas a la temperatura ambiente, a continuación se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió cloroformo (exento de etanol) y se concentró de nuevo (x2) la solución. El residuo obtenido se disolvió en 28 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió hasta -30°C. Se añadió lentamente una solución de 19 ml (38 mmol) de solución 2M de metilamina comercialmente disponible en tetrahidrofurano, diluida con 20 ml de tetrahidrofurano. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 16 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo y la solución orgánica se lavó con agua (x2). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo y la solución se concentró hasta sequedad (x2). El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (1467 mg, 99%).

Intermedio 67

[3-(Ciclopentilsulfonyl)encil]metilamina

A una solución de 1467 mg (5,487 mmol) del Intermedio 66 en 130 ml de tetrahidrofurano anhidro, bajo atmósfera de N_2 , se añadieron lentamente a la temperatura ambiente 19,2 ml (19,20 mmol) de un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2,5 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió lentamente una nueva cantidad, 9,6 ml (9,60 mmol), de un complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1,5 horas y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Después de este tiempo de reacción, se añadió gota a gota metanol (6,7 ml) y la mezcla obtenida se llevó a reflujo durante 30 minutos. Se eliminaron los disolventes por concentración a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 175 ml de metanol y se añadieron 2 ml de HCl concentrado. La mezcla se llevó a reflujo durante 30 min. Después de enfriamiento, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con 300 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (1 x 60 ml). Se separó la fase acuosa y se alcalinizó con K_2CO_3 sólido. La solución alcalina se extrajo con cloroformo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una

elución en gradiente con cloroformo/metanol (25:1 → 4:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (1102 mg, 79,3%).

Intermedio 68

2-(6-{2-[[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil](metil)amino]etoxi}hexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

5 Una mezcla de 1102 mg (4,350 mmol) del Intermedio 67, 1459 mg (3,949 mmol) del Intermedio 4 y 387 mg (4,607 mmol) de NaHCO₃, en 10 ml de dimetilformamida anhidra, se agitó durante 22 horas, a 70°C, bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con cloroformo/metanol (100:1 → 4:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (1438 mg, 69,1%).

Intermedio 69

6-{2-[[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil](metil)amino]etoxi}hexan-1-amina

15 A una solución de 929 mg (1,764 mmol) del Intermedio 68 en 19 ml de etanol se añadieron en varias porciones 0,32 ml (0,33 g, 6,59 mmol) de hidrazina monohidrato, siguiendo el transcurso de la reacción por HPLC-MS. La mezcla de reacción se agitó 8 horas a la temperatura de reflujo y 78 horas a la temperatura ambiente. Durante el proceso se formó un sólido blanco. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de etanol y se filtró. El sólido se lavó con una mezcla de éter dietílico/etanol 4:1 y se desechó. Los filtrados se reunieron y se concentraron. El residuo obtenido se trató con 60 ml de cloroformo obteniéndose un sólido que se filtró, se lavó con cloroformo y se desechó. Los filtrados se reunieron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con cloroformo/metanol (15:1) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1 → 80:20:2) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (382 mg, 54,6%).

Intermedio 70

8-(Benciloxi)-5-((1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[6-{2-[[3-(ciclopentilsulfonil)bencil](metil)amino]etoxi}hexil]amino]etil]quinolin-2(1H)-ona

30 A una solución de 538 mg (1,10 mmol) de 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (US2004/0059116) y 437 mg (1,10 mmol) del Intermedio 69 en 1,31 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se añadieron 278 mg (3,31 mmol) de NaHCO₃ y 247 mg (1,65 mmol) de NaI. La mezcla se agitó a 120°C durante 2 horas bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con cloroformo/metanol (75:1 → 15:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (399 mg, 45%).

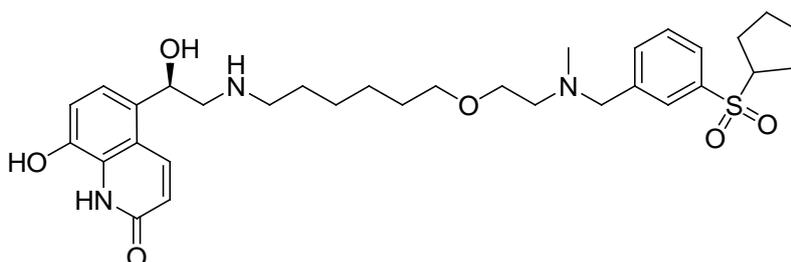
Intermedio 71

8-(Benciloxi)-5-((1R)-2-[[6-{2-[[3-(ciclopentilsulfonil)bencil](metil)amino]etoxi}hexil]amino]-1-hidroxietil]quinolin-2(1H)-ona

40 A una solución de 427 mg (0,531 mmol) del Intermedio 70 en 8,5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 671 mg (0,67-1,0 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio sobre SiO₂ (capacidad (F⁻):1,0-1,5 mmol/g). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de N₂, durante 22 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano y se filtró. El sólido se lavó con tetrahidrofurano y con una mezcla de cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1). Los filtrados se reunieron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, realizando una elución en gradiente con cloroformo/metanol (15:1 a 4:1) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (328 mg, 89,6%).

Ejemplo 14

5-((1R)-2-[[6-{2-[[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil](metil)amino]etoxi}hexil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



A una solución de 322 mg (0,467 mmol) del Intermedio 71 en 32 ml de metanol, se añadieron 15 mg de Pd/C (10%) y la mezcla se hidrogenó (presión de la botella de H₂) a la temperatura ambiente siguiendo el progreso de la reacción por HPLC-MS. Se añadieron a la mezcla de reacción a las 19 horas y 91 horas, respectivamente, dos porciones más de Pd/C (10%), 7 mg y 10 mg. El tiempo total de reacción fue 140 horas. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (112 mg, 40%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,26-1,37 (m, 4H); 1,37-1,71 (m, 8H); 1,75-1,97 (m, 4H); 2,23 (s, 3H); 2,51-2,63 (m, 4H); 2,65-2,80 (m, 2H); 3,35-3,44 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,49-3,60 (t, *J*=5,8 Hz, 2H); 3,68 (s, 2H); 3,72-3,87 (m, 1H); 5,01-5,11 (dd, *J*=7,4 Hz, *J*=4,4 Hz, 1H); 6,54 (d, *J*=9,9 Hz, 1H); 6,95 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); 7,11 (d, *J*=8,0 Hz, 1H); 7,60-7,74 (m, 2H); 7,77-7,84 (m, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,21 (d, *J*=9,9 Hz, 1 H).

MS: 600 [M+1]⁺

Intermedio 72

15 Bencil(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 4,7 ml (5,0 g, 33,1 mmol) de 2-(bencilamino)etanol en 100 ml de dioxano, enfriada a 8-10°C, se añadió lentamente una solución de 1,32 g (33,1 mmol) de NaOH en 12 ml de agua. La mezcla se mantuvo a 5°C y se añadió gota a gota una solución de 7,22 g (33,1 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo en 50 ml de dioxano. La mezcla de reacción se agitó 1 hora a 5°C y a la temperatura ambiente durante 72 horas. Después de este tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta sequedad. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con hexano/acetato de etilo (90:10 → 50:50) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (6,51 g, 78,4%).

25 Intermedio 73

Bencil{2-[(6-bromohexil)oxi]etil}carbamato de terc-butilo

Una mezcla de 6,51 g (25,9 mmol) del Intermedio 72, 11,9 ml (18,9 g, 77,7 mmol) de 1,6-dibromohexano, 250 mg (0,78 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio y 19,5 ml de una solución al 32% (p/v) de NaOH se agitó mecánicamente a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se trató con 100 ml de agua. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 125 ml). Todas las fases orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna. Inicialmente, se usó hexano como eluyente para separar el 1,6-dibromohexano residual. Se continuó la cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo (95:5) para eluir el compuesto del epígrafe que se obtuvo en forma de un aceite (7,5 g, 69,8%).

35 Intermedio 74

Bencil(2-[(6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil)oxi]etil)carbamato de terc-butilo

A una solución de 7,5 g (18,19 mmol) del Intermedio 73 en 33 ml de dimetilformamida anhidra se añadieron 3,88 g (20,92 mmol) de ftalimida potásica. La mezcla se agitó a 75°C durante 6 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua (250 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 125 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (80:20) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (7,27 g, 83,6%).

Intermedio 75

{2-[(6-Aminohexil)oxi]etil}bencilcarbamato de terc-butilo

A una solución de 7,27 g (15,14 mmol) del Intermedio 74 en 91 ml de etanol se añadieron 1,29 ml (25,73 mmol) de hidrazina monohidrato. La mezcla se agitó a 100°C durante 5 horas y a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con cloroformo y el sólido obtenido se filtró, se lavó con cloroformo y se desechó. Los filtrados se reunieron y se concentraron. Al residuo se añadió cloroformo y se repitió (x3) el tratamiento. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (4,13 g, 77,9%).

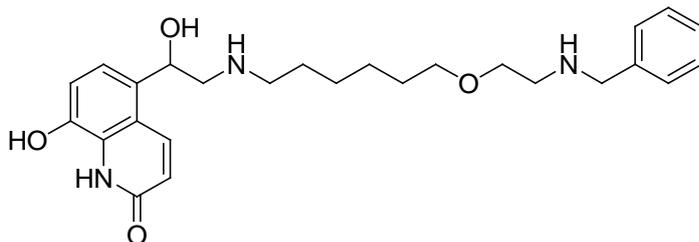
Intermedio 76

Bencil[2-((6-((2-hidroxi-2-((4-metoxibencil)oxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)etil]carbamato de terc-butilo

Una solución de 1200 mg (3,42 mmol) del Intermedio 75 y 1582 mg (4,45 mmol) del Intermedio 71, en 26,7 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas bajo atmósfera de N₂. Después de este tiempo de reacción, se añadieron 16 ml de metanol y la mezcla obtenida se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió en varias porciones borohidruro de sodio, 388 mg (10,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó 20 minutos a 0-5°C y a la temperatura ambiente durante la noche (bajo N₂). La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de tetrahidrofurano y la solución obtenida se lavó con 200 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La solución acuosa se separó y se extrajo con tetrahidrofurano (x2). Los extractos de tetrahidrofurano se reunieron y se concentraron a presión reducida. Al residuo se añadió etanol y se concentró. El residuo obtenido se diluyó con cloroformo y se concentró de nuevo. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con cloroformo/metanol (75:1 → 50:1) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (600 mg, 26%).

Ejemplo 15

5-[2-((6-((2-(Bencilamino)etoxi)hexil)amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



A una solución de 480 mg (0,71 mmol) del Intermedio 76 en 15 ml de diclorometano anhidro se añadieron 0,547 ml (7,1 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas y se añadieron de nuevo 0,547 ml (7,1 mmol) de ácido trifluoroacético. Se continuó la agitación durante 1 hora. Después de este tiempo de reacción, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se concentró (x2). El residuo obtenido se diluyó con una mezcla de cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (80:20:2) y se concentró (x3). El residuo se diluyó con diclorometano y se concentró de nuevo (x2). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (25 g) realizando una elución en gradiente con cloroformo/metanol (15:1 a 9:1) → cloroformo/metanol/ hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El producto resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Varian Bond Elut Si, 10 g) usando cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (95:5:0,5) → (90:10:1) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (88 mg, 27,2%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,27-1,38 (m, 4H); 1,39-1,49 (m, 2H); 1,49-1,60 (m, 2H); 2,53-2,65 (m, 2H); 2,65-2,82 (m, 4H); 3,36-3,44 (t, J=6,5 Hz, 2H); 3,45-3,53 (t, J=5,8 Hz, 2H); 3,76 (s, 2H); 5,04-5,13 (dd, J=7,6, J=4,3 Hz, 1H); 6,52-6,60 (m, 1H); 6,93-7,01 (m, 1H); 7,09-7,16 (m, 1H); 7,23-7,32 (m, 1H); 7,32-7,41 (m, 4H); 8,20-8,28 (m, 1H).

MS: 454 [M+1]⁺

Intermedio 77

3-(((13R)-13-[4-(Benciloxi)-3-(formilamino)fenil]-15,15,16,16-tetrametil-4,14-dioxa-11-aza-15-silaheptadec-1-il)(metil)amino]benzamida

Una mezcla de 2,78 g (5,99 mmol) de [2-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil]formamida (WO 2004/011416 Intermedio 4), 2,03 g (6,59 mmol) del Intermedio 45, 2,5 g (17,94 mmol) de K₂CO₃ y 1,0 g (6,60 mmol) de NaI en 7,8 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se agitó 1 hora a 120°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, se trató con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión

reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (98:2 → 95:5). El rendimiento fue 2,24 g (54%) del compuesto del epígrafe.

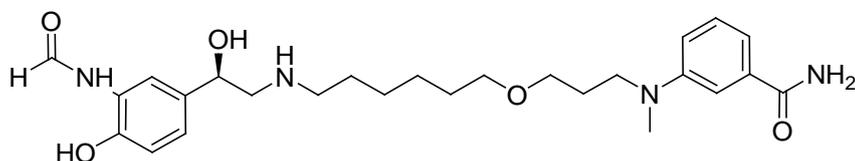
Intermedio 78

5 3-[(3-[[6-[(2R)-2-[4-(Benciloxi)-3-(formilamino)fenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi]propil)(metil)amino]benzamida

A una solución de 1,61 g (2,32 mmol) del Intermedio 77 en 29 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadieron 1,11 g (3,50 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato. La mezcla se agitó 17 horas a la temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. Después de este tiempo de reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la solución obtenida se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa al 4%), agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (95:5 → 90:10). El rendimiento fue 989 mg (73,7%) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 16

15 3-[(3-[[6-[(2R)-2-[3-(Formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi]propil)(metil)amino]benzamida



A una solución de 989 mg (1,71 mmol) del Intermedio 78 en 20 ml de etanol, se añadieron 98 mg de Pd/C (10%). La mezcla se hidrogenó a la temperatura ambiente a 0,207 MPa (30 p.s.i.) durante 17 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo → cloroformo/metanol (90:10) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de una espuma seca (562 mg, 67,4%).

¹H-NMR (300 MHz, metanol-d₄) δ ppm: 1,28-1,47 (m, 4H); 1,48-1,67 (m, 4H); 1,74-1,91 (m, 2H); 2,62-2,73 (m, 2H); 2,75-2,87 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 3,37-3,55 (m, 6H); 4,66-4,73 (m, 1H); 6,80-6,85 (m, 1H); 6,88-6,94 (m, 1H); 6,96-7,03 (m, 1H); 7,06-7,13 (m, 1H); 7,18-7,31 (m, 3H); 8,05 (s, 1H); 8,29 (s, 1H).

25 MS: 487 [M+1]⁺

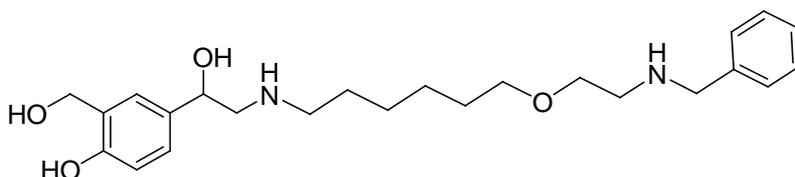
Intermedio 79

30 Bencil{2-[(6-[[2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi}etil}carbamato de terc-butilo

A una solución de 0,68 g (1,64 mmol) del Intermedio 73 y 0,43 g (1,92 mmol) de 2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (WO 2006/122788) en 30 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,25 g (1,81 mmol) de K₂CO₃. La mezcla se agitó a 85-90°C durante 6,5 horas y se continuó la agitación a la temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se trató con agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con cloroformo → cloroformo/metanol (90:10) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1) (sólo al final) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (468 mg, 51,2%).

Ejemplo 17

40 4-[2-[(6-[[2-(Bencilamino)etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol



A una solución de 650 mg (1,17 mmol) del Intermedio 79 en 7 ml de acetato de etilo, se añadieron 7 ml de una solución acuosa de HCl 2N. La mezcla de reacción se agitó enérgicamente a la temperatura ambiente durante 20

horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con agua y se añadió con agitación K_2CO_3 sólido (a pH=10). La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos se reunieron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (97:3:0,3).

5 El producto obtenido (217 mg) se disolvió en 25 ml de HCl 1N y la solución ácida se extrajo con éter dietílico (10 ml) y con acetato de etilo (10 ml). La solución acuosa se neutralizó (pH=7-8) con K_2CO_3 sólido y se extrajo con un pequeño volumen de éter dietílico y con un pequeño volumen de acetato de etilo. La solución acuosa resultante se saturó con NaCl y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se reunieron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron hasta sequedad, obteniéndose 65 mg (13,4%) del compuesto del epígrafe.

10 1H -NMR (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm: 1,27-1,46 (m, 4H); 1,46-1,64 (m, 4H); 2,60-2,71 (m, 2H); 2,71-2,85 (m, 4H); 3,40-3,48 (m, 2H); 3,50-3,59 (m, 2H); 3,77 (s, 2H); 4,65 (s, 2H); 4,68-4,75 (m, 1H); 6,72-6,79 (m, 1H); 7,08-7,14 (m, 1H); 7,23-7,38 (m, 6H).
MS: 417 $[M+1]^+$

Intermedio 80

15 **1-(3-((14R)-14-[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2,16,16,17,17-pentametil-5,15-dioxa-2,12-diaza-16-silaoctadec-1-il)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona**

A una solución de 2086 mg (4,270 mmol) de 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1H)-ona (US2004/0059116) y 1605 mg (4,285 mmol) del Intermedio 58, en 5,1 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se añadieron 401 mg (4,773 mmol) de $NaHCO_3$ y 64 mg (0,427 mmol) de NaI. La mezcla se agitó a 140°C durante 1 hora, bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente con cloroformo/metanol (25:1 a 10:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de un aceite (1448 mg, 43,4%).

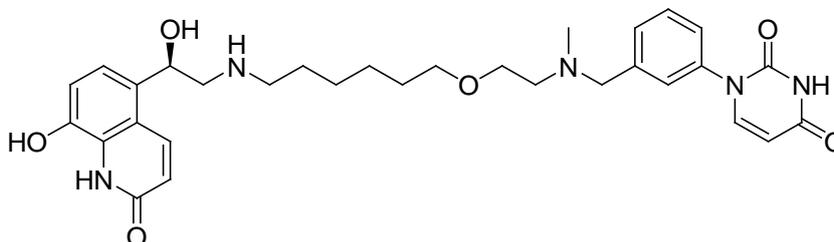
Intermedio 81

1-(3-((2-((2-((2R)-2-[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-hidroxietil)amino)hexil)oxi)etil(metil)amino]metil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 1442 mg (1,844 mmol) del Intermedio 80 en 13,1 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 873 mg (2,767 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato. La mezcla se agitó a 40°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron hasta sequedad. Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de una espuma seca (1095 mg, 88,9%) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 18

35 **1-(3-((2-((2-((2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)hexil)oxi)etil(metil)amino]metil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona**



A una solución de 1089 mg (1,631 mmol) del Intermedio 81 en 110 ml de metanol, se añadieron 54 mg de Pd/C (10%) y la mezcla se hidrogenó (presión de la botella de H_2) a la temperatura ambiente siguiendo el progreso de la reacción por HPLC-MS. A la mezcla de reacción, se añadieron dos porciones más de 27 mg de Pd/C (10%), a las 40 horas y 112 horas, respectivamente. El tiempo total de reacción fue 156 horas. Se filtró el catalizador y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1 \rightarrow 85:15:1,5 \rightarrow 80:20:2) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron. Se obtuvo el compuesto del epígrafe en forma de una espuma seca (557 mg, 59,1%).

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,21-1,32 (m, 4H); 1,36-1,40 (m, 2H); 1,43-1,48 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,46-2,58 (m, 4H); 2,64-2,74 (m, 2H); 3,32-3,36 (t, 2H); 3,46-3,49 (t, 2H); 3,55 (s, 2H); 4,99-5,06 (m, 1H); 5,66 (d, $J=7,9$)

Hz, 1H); 6,49 (d, $J=9,9$ Hz, 1H); 6,91 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,25-7,31 (m, 1H); 7,31-7,37 (m, 2H); 7,38-7,46 (m, 1H); 7,69 (d, $J=7,7$ Hz, 1H); 8,17 (d, $J=9,9$ Hz, 1H).

MS: 578 [M+1]⁺

Intermedio 82

5 **Ácido 3-[(terc-butilamino)sulfonil]benzoico**

A una solución de 5,0 g (0,0227 mol) de ácido 3-(clorosulfonil)benzoico en 80 ml de diclorometano a 0°C, se añadieron 8,4 ml (0,0799 mol) de terc-butilamina disuelta en 20 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante la reacción se formó un sólido blanco. El sólido filtró y se lavó con 10 ml de diclorometano. El filtrado se desechó. El sólido se vertió en 100 ml de agua y se añadió lentamente HCl 5N acuoso (mientras se agitaba) hasta que la solución tuvo pH ácido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se formó un nuevo sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno a vacío 45°C (P₂O₅). Se obtuvieron 4,21 g (72,1%) del compuesto del epígrafe. (Producto descrito en WO 99/24461).

Intermedio 83

15 **3-[(terc-butilamino)sulfonil]-N-metilbenzamida**

A una solución de 4,2 g (0,0163 mol) del Intermedio 82 en 135 ml de cloroformo (libre de etanol), a 0-5°C, se añadieron cuatro gotas de dimetilformamida anhidra y 2,24 ml (0,0265 mol) de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a 0-5°C y 2 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió cloroformo (libre de etanol) al residuo y se concentró de nuevo (x2). El residuo obtenido se disolvió en 82 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió a -30°C. A esta temperatura, se añadieron lentamente 56 ml (0,1120 mol) de solución de metilamina 2M en tetrahidrofurano comercialmente disponible. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo y la solución se lavó con agua (x2), se secó (MgSO₄), y se concentró. Al residuo se añadió cloroformo y se concentró de nuevo (x2). El producto se obtuvo en forma de un sólido (3,94 g, 89,3%).

Intermedio 84

N-(terc-butil)-3-[(metilamino)metil]bencenosulfonamida

A una solución de 396 mg (1,465 mmol) del Intermedio 83 en 34 ml de tetrahidrofurano anhidro, bajo atmósfera de N₂, se añadieron lentamente a temperatura ambiente 5,12 ml (5,12 mmol) de complejo de Borano-Tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 16 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió lentamente una nueva cantidad, 5,12 ml (5,12 mmol), de un complejo de Borano-Tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 horas y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió metanol (2,38 ml) gota a gota y la mezcla se llevó a reflujo 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en 67 ml de metanol, se añadieron lentamente 0,53 ml de HCl acuoso concentrado, y la mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se trató con 88 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (26 ml) para separar las impurezas. La fase acuosa ácida se separó y alcalinizó con K₂CO₃ sólido. La solución básica se extrajo con cloroformo (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (320 mg, 85,3%).

Intermedio 85

N-(terc-butil)-3-[[2-[[6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]bencenosulfonamida

A una solución de 675 mg (1,83 mmol) del Intermedio 4 y 469 mg (1,83 mmol) de Intermedio 84, en 4,5 ml de dimetilformamida anhidra, se añadieron 178 mg (2,12 mmol) de NaHCO₃ y la mezcla se agitó vigorosamente a 70°C durante 20 horas (bajo atmósfera de N₂). Se añadió una nueva cantidad de NaHCO₃ (178 mg, 2,12 mmol, y la mezcla se agitó a 70°C durante 6 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El producto obtenido se disolvió en 180 ml de éter dietílico y la solución de éter se extrajo con HCl 2N (3x180 ml). Los extractos ácidos se reunieron y alcalinizaron (pH>12) con K₂CO₃ sólido. La solución básica se extrajo con acetato de etilo (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron hasta sequedad. El producto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (716 mg, 73,9%)

Intermedio 86**3-[[2-[[6-(Aminohexil)oxi]etil](metil)amino]metil]-N-(terc-butil)benzenosulfonamida**

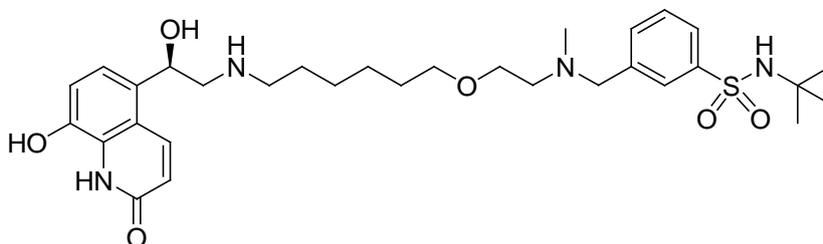
A una solución de 709 mg (1,338 mmol) del Intermedio 85 en 7 ml de etanol, se añadieron 0,097 ml (1,996 mmol) de hidrazina monohidrato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El progreso de la reacción se siguió por HPLC-MS y se añadieron 0,175 ml (3,60 mmol) más de hidrazina monohidrato, en varias porciones, en un periodo de 116 horas. El tiempo total de reacción fue 136 horas a temperatura ambiente. Se formó un sólido blanco durante el proceso. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con etanol y se desechó. Los filtrados se reunieron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trató con cloroformo y el sólido obtenido se filtró. El sólido se desechó, el filtrado se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo/metanol (15:1) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1 a 80:20:2) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (286 mg, 53,4%).

Intermedio 87**3-[[14R)-14-[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2,16,16,17,17-pentametil-5,15-dioxa-2,12-diaza-16-silaoctadec-1-il]-N-(terc-butil)benzenosulfonamida**

A una solución de 342 mg (0,701 mmol) de 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1H)-ona (US 2004/0059116), y 280 mg (0,701 mmol) del Intermedio 86, en 1 ml de dimetil-sulfóxido anhidro, se añadieron 65 mg (0,771 mmol) de NaHCO₃ y 11 mg (0,07 mmol) de NaI. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 hora, bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y lavaron con agua (x2) y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo/metanol (50:1 a 15:1) como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron hasta sequedad. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite. (253 mg, 44,8%).

Intermedio 88**3-[[2-[[6-[[2R)-2-[8-(Benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il]-2-hidroxi]etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]-N-(terc-butil)benzenosulfonamida**

A una solución de 247 mg (0,306 mmol) del Intermedio 87 en 2,2 ml de tetrahidrofurano se añadieron 145 mg (0,459 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato. La mezcla se agitó a 40°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo → cloroformo/metanol (50:1 a 4:1) como eluyentes. El producto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (144 mg, 67,9%).

Ejemplo 19**N-(terc-butil)-3-[[2-[[6-[[2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]benzenosulfonamida**

A una solución de 143 mg (0,2064 mmol) del Intermedio 88 en 14 ml de metanol, se añadieron 7 mg de Pd/C (10%), y la mezcla se hidrogenó (presión de la botella de H₂) a temperatura ambiente siguiendo el progreso de la reacción por HPLC-MS. Una porción más de 7 mg de Pd/C (10%), se añadió a la mezcla de reacción a las 17 horas desde el comienzo. El tiempo total de reacción fue 85 horas. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo → cloroformo/metanol (50:1 a 4:1) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1 a 80:20:2) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de una espuma seca (52 mg, 41,9%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,06 (s, 9H); 1,21-1,31 (m, 4H); 1,33-1,41 (m, 2H); 1,41-1,51 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,45-2,57 (m, 4H); 2,60-2,73 (m, 2H); 3,33 (t, J=6,4 Hz, 2H); 3,48 (t, J=5,9 Hz, 2H); 3,58 (s, 2H); 4,97-5,04 (m,

1H); 6,49 (d, $J=9,6$ Hz, 1H); 6,90 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,46-7,52 (m, 2H); 7,66-7,73 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 8,16 (d, $J=10,2$ Hz, 1H).

MS: 578 $[M+1]^+$

Intermedio 89

5 **{(2-[(5-Bromopentil)oxi]etoxi)metil}benceno**

Una mezcla de 2-(benciloxi)etanol (10,0 g, 0,0657 mol), 1,5-dibromopentano (33,3 ml, 0,2447 mol), bromuro de tetrabutilamonio (1,3 g, 0,0040 mol) y 50 ml (0,40 mol) de solución acuosa de NaOH 8N, se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y hexano. La fase de hexano se separó y se lavó con agua, metanol (pequeño volumen), agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El exceso de 1,5-dibromopentano se eliminó por destilación a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite incoloro (14,74 g, 74,5%).

Intermedio 90

15 **2-{5-[2-(Benciloxi)etoxi]pentil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona**

A una solución de 16,118 g (0,0535 mol) del Intermedio 89 en 76 ml de dimetilformamida, se añadieron 11,894 g (0,0642 mol) de ftalimida de potasio y una cantidad catalítica de bromuro de trihexiltetradecilfosfonio. La mezcla se agitó a 75°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo de reacción el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y la solución obtenida se extrajo con éter dietílico (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite. (17,70g, 90,03%).

20 Intermedio 91

2-[5-(2-Hidroxietoxi)pentil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución de 17,70 g (0,0482 mol) del Intermedio 90 en 90 ml de metanol y 70 ml de acetato de etilo, se añadieron 0,9 g de Pd/C (10%). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a 0,262 MPa durante 26 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (13,61 g, rendimiento cuantitativo).

Intermedio 92

Metanosulfonato de 2-[[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)pentil]oxi]etilo

Una solución de 4 ml (0,0515 mol) de cloruro de metanosulfonilo en 57 ml de diclorometano se añadió lentamente a una solución de 13,61 g (0,0491 mol) de Intermedio 91 y 7,5 ml (0,0540 mol) de trietilamina en 100 ml de diclorometano a 0-5°C. La mezcla se agitó 15 minutos a 0-5°C y a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo de reacción, se diluyó con diclorometano y la solución obtenida se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa al 4%) (x2) y con agua, se secó ($MgSO_4$), y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1 a 1:2) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite. (12,51 g, 71,7%).

35 Intermedio 93

2-(5-{2-[Metil(2-feniletíl)amino]etoxi}pentil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución de 3,0 g (0,00844 mol) del Intermedio 92 y 1,35 ml (0,00928 mol) de N-metil-fenilamina en 21 ml de dimetilformamida anhidra, se añadieron 0,82 g (0,00976 mol) de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 17 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol (50:1 a 15:1) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (2,22 g, 66,7%).

45 Intermedio 94

5-{2-[metil(2-feniletíl)amino]etoxi}pentan-1-amina

A una solución de 2214 mg (5,612 mmol) del Intermedio 93 en 21,3 ml de etanol, se añadieron 0,407 ml (8,374 mmol) de hidrazina monohidrato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y a continuación a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 0,204 ml (4,187 mmol) de hidrazina monohidrato. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 68 horas. El

disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trató con cloroformo y se filtró. El sólido se desechó, el filtrado se concentró y el aceite obtenido se disolvió en una mezcla de éter dietílico/diclorometano 5:1. La solución obtenida se lavó con NaOH 1N (x2), agua y salmuera, a continuación se extrajo con HCl 2N (x3). Los extractos ácidos se reunieron y alcalinizaron con K₂CO₃ sólido. La solución básica se extrajo con cloroformo (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo/metanol (15:1) → cloroformo/metanol/ hidróxido de amonio (90:10:1 a 80:20:2) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (635 mg, 42,8%).

Intermedio 95

10 8-(Benciloxi)-5-((1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(5-{2-[metil(2-feniletíl)amino]etoxi}pentil)amino]etil]quinolin-2(1H)-ona

A una solución de 1164 mg (2,381 mmol) de 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1H)-ona (US2004/0059116) y 629 mg (2,378 mmol) del Intermedio 94 en 3,4 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se añadieron 400 mg (4,75 mmol) de NaHCO₃ y 70,6 mg (0,4712 mmol) de NaI. La mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora, bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, lavaron con agua (x2) y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo/metanol (15:1 → 10:1 → 4:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron hasta sequedad. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite. (646 mg, 40,4%).

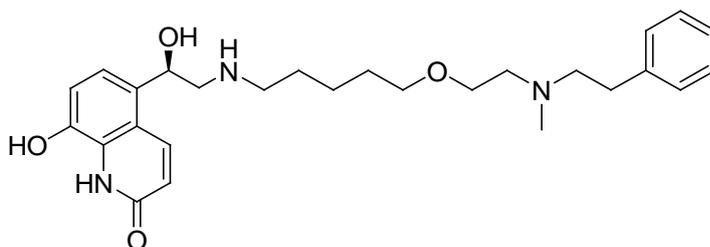
Intermedio 96

8-(Benciloxi)-5-((1R)-1-hidroxi-2-[(5-{2-[metil(2-feniletíl)amino]etoxi}pentil)amino]etil]quinolin-2(1H)-ona

A una solución de 640 mg (0,952 mmol) del Intermedio 95 en 6,8 ml de tetrahidrofurano se añadieron 451 mg (1,429 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato. La mezcla se agitó a 40°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo/metanol (15:1 a 4:1) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio 90:10:1 a 80:20:2) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite. (468 mg, 88,1%).

30 Ejemplo 20

8-Hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-[(5-{2-[metil(2-feniletíl)amino]etoxi}pentil)amino]etil]quinolin-2(1H)-ona



A una solución de 462 mg (0,828 mmol) del Intermedio 96 en 56 ml de metanol se añadieron 46 mg de Pd/C (10%). La mezcla se hidrogenó (presión de la botella de H₂) a temperatura ambiente siguiendo el progreso de la reacción por HPLC-MS. El tiempo total de reacción fue 151 horas (31 horas con agitación magnética y 120 horas en reposo bajo la presión de la botella de H₂). El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó por concentración bajo presión reducida. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol/ hidróxido de amonio (80:20:1 a 80:20:2) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de una espuma seca (298 mg, 77%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,19-1,51 (m, 6H); 2,22 (s, 3H); 2,45-2,60 (m, 6H); 2,60-2,73 (m, 4H); 3,31 (t, J=6,3 Hz, 2H); 3,4 (t, J=5,9 Hz, 2H); 5,00 (dd, J=7,5, 4,5 Hz, 1H); 6,48 (d, J=9,9 Hz, 1H); 6,89 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,05 (d, J=8,0 Hz, 1H); 7,11-7,29 (m, 5H); 8,16 (d, J=10,2 Hz, 1H).

MS: 468 [M+1]⁺

Intermedio 97

45 Ácido 3-(Ciclopentiltio)benzoico

A una solución de 2830 mg (11,97 mmol) del Intermedio 63 en 100 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de agua, se añadieron 590 mg (24,63 mmol) de LiOH. La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo obtenido se trató con 50 ml de agua y la solución acuosa se acidificó (pH=3) con HCl 2N. La solución ácida se extrajo con cloroformo (x2). Los extractos se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron hasta sequedad para dar el producto del epígrafe. (2,56 g, 96,3%).

Intermedio 98

3-(Ciclopentiltio)-N-metilbenzamida

A una solución de 2,564 g (11,53 mmol) del Intermedio 97 en 100 ml de cloroformo (libre de etanol), se añadieron tres gotas de dimetilformamida anhidra. La solución se enfrió a 0-5°C y se añadieron 1,56 ml (18,44 mmol) de cloruro de oxalilo disueltos en 10 ml de cloroformo (libre de etanol). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a 0-5°C y 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una nueva cantidad de cloruro de oxalilo (0,50 ml, 5,91 mmol) a 0-5°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de este tiempo de reacción, se evaporaron los disolventes bajo presión reducida. Se añadió cloroformo (libre de etanol) al residuo y se concentró de nuevo (x2). El residuo obtenido se disolvió en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió a -30°C. A esta temperatura se añadieron lentamente 40 ml (80 mmol) de solución de metilamina 2M en tetrahidrofurano comercialmente disponible, diluida con 40 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo y la solución se lavó con agua (x2), se secó (MgSO₄), y se concentró. Se añadió cloroformo al residuo y se concentró de nuevo (x2) para obtener el producto del epígrafe (2,72 g, 100%).

Intermedio 99

[3-(Ciclopentiltio)encil]metilamina

A una solución de 2010 mg (8,540 mmol) del Intermedio 98 en 171 ml de tetrahidrofurano anhidro, bajo atmósfera de N₂, se añadieron lentamente a temperatura ambiente 25,7 ml (25,7 mmol) de complejo Borano-Tetrahidrofurano (solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos a temperatura ambiente y se llevó a reflujo durante 3 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió gota a gota metanol (13,7 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en 342 ml de metanol, se añadieron lentamente 2,85 ml de HCl acuoso concentrado, y la mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos. Los disolventes se evaporaron. El residuo obtenido se trató con 427 ml de agua y se extrajo con éter dietílico (142 ml) para eliminar algunas impurezas. La fase acuosa ácida se separó y alcalinizó con K₂CO₃ sólido. La solución básica se extrajo con cloroformo (x3). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (1613 mg, 85,3%).

Intermedio 100

2-(6-{2-[[3-(Ciclopentiltio)encil](metil)amino]etoxi}hexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución de 3,175 g (8,596 mmol) del Intermedio 4 y 2,093 g (9,455 mmol) del Intermedio 99, en 21 ml de dimetilformamida anhidra, se añadieron 830 mg (9,885 mmol) de NaHCO₃ y la mezcla se agitó vigorosamente a 70°C durante 17 horas (bajo atmósfera de N₂). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo → cloroformo/metanol (50:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (3,594 g, 84,5%).

Intermedio 101

2-(6-{2-[[3-(Ciclopentilsulfinil)encil](metil)amino]etoxi}hexil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A una solución de 3,588 g del Intermedio 100 (pureza 87%, 6,310 mmol) en 31,4 ml de MeOH se añadió gota a gota una solución de 1,352 g (6,321 mmol) de NaIO₄ en 31,4 ml de agua. Se formó un sólido blanco durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol (60:1 → 75:2) como eluyentes. El producto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite. (1,698 g, 52,7%).

Intermedio 102**6-{2-[[3-(Ciclopentilsulfinil)encil](metil)amino]etoxi}hexan-1-amina**

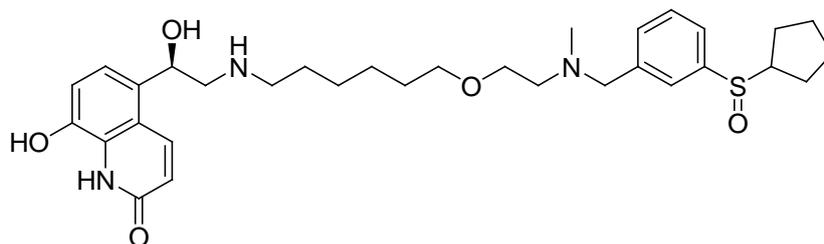
A una solución de 1,692 g (3,313 mmol) del Intermedio 101 en 12,5 ml de etanol se añadieron 0,50 ml (10,308 mmol) de hidrazina monohidrato. La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Se formó un sólido blanco durante el proceso. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 123 ml de cloroformo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico. El sólido se desechó y se reunieron los filtrados. La solución de los filtrados se agitó lentamente durante la noche y se filtró el sólido formado. El sólido se desechó y el filtrado se concentró hasta sequedad para dar el producto del epígrafe (1065 mg, 84,5%) que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Intermedio 103**8-(Benciloxi)-5-((1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[(6-{2-[[3-(ciclopentilsulfinil)encil](metil)amino]etoxi}hexil)amino]etil]quinolin-2(1H)-ona**

A una solución de 1064 mg (2,178 mmol) de 8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1H)-ona (US2004/0059116) y 891 mg (pureza 93%, 2,177 mmol) del Intermedio 102 en 3,1 ml de dimetilsulfóxido anhidro se añadieron 366 mg (4,356 mmol) de NaHCO₃ y 65 mg (0,433 mmol) de NaI. La mezcla se agitó a 120°C durante 1 hora, bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol (15:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron hasta sequedad. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (990 mg, 57,7%).

Intermedio 104**8-(Benciloxi)-5-((1R)-2-[(6-{2-[[3-(ciclopentilsulfinil)encil](metil)amino]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]quinolin-2(1H)-ona**

A una solución de 984 mg (pureza 92%, 1,148 mmol) del Intermedio 103 en 9 ml de tetrahidrofurano se añadieron 541 mg (1,715 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato. La mezcla se agitó a 40°C, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con agua (x2) y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo/metanol (9:1 a 4:1) → cloroformo/metanol/ hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyentes. El compuesto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (491 mg, 63,4 %).

Ejemplo 21**5-((1R)-2-[(6-{2-[[3-(Ciclopentilsulfinil)encil](metil)amino]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**

A una solución de 345 mg (0,512 mmol) de Intermedio 104 en 17 ml de diclorometano anhidro, se añadió a 0-5°C, bajo atmósfera de N₂, 1 ml (1 mmol) de tricloruro de boro (solución 1M en diclorometano). La mezcla de reacción se agitó 5 minutos a 0-5°C, y 30 minutos a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se siguió por HPLC-MS. Se añadió a 0-5°C una nueva cantidad, 0,5 ml (0,5 mmol) de tricloruro de boro (solución 1M en diclorometano). La mezcla de reacción se agitó 5 minutos a 0-5°C, y 30 minutos a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se siguió por HPLC-MS.

La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y se añadieron lentamente 17 ml de NaHCO₃ (solución acuosa al 4%). La mezcla se agitó 5 minutos a 0-5°C y 5 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando cloroformo/metanol (9:1 a 4:1) → cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:0,5 a 80:20:2) como eluyentes. Se obtuvo una fracción de 37 mg enriquecida en el compuesto del epígrafe (HPLC-MS: 55%).

Se reunieron diversas fracciones, obtenidas en ensayos equivalentes, enriquecidas en el compuesto del epígrafe para obtener 100 mg de un residuo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Varian Bond Elut Si 5g) realizando una elución en gradiente usando cloroformo → cloroformo/metanol (75:1 a 15:1) → cloroformo/metanol/ hidróxido de amonio (90:10:0,5 a 80:20:3). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron, obteniéndose 31 mg del compuesto del epígrafe. δ

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm: 1,31-1,44 (m, 4H), 1,48-1,86 (m, 11H), 1,91-2,08 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,83-3,0 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,23 (dd, $J=9,20, 3,71$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=9,89$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 7,10-7,23 (m, 1H), 7,19 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 7,46-7,60 (m, 3H), 8,36 (d, $J=9,89$ Hz, 1H).

HPLC-MS: 78% (MS: 584 $[\text{M}+1]^+$), impureza 22% (MS: 568 $[(\text{M}+1)]^+$)

Intermedio 105

N-[[[3-[[[(Benciloxi)carbonil](metil)amino]metil]fenil]amino]carbonil]glicinato de etilo

A una solución de 7,52 g (27,82 mmol) del Intermedio 27 en 100 ml de diclorometano anhidro se añadieron gota a gota 3,65 ml (31,95 mmol) de 2-isocianato-acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo de reacción se añadieron cuidadosamente 6,25 ml de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporaron los disolventes y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/éter dietílico (1:1) como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron para dar el compuesto del epígrafe (10,65 g, 95,8%).

Intermedio 106

N-[[[3-[[[(Benciloxi)carbonil](metil)amino]metil]fenil]amino]carbonil]glicina

A una solución de 5,168 g (12,94 mmol) del Intermedio 105 en 35 ml de etanol se añadieron 18 ml de solución acuosa de NaOH 2N (36,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de este tiempo de reacción se evaporaron los disolventes. El residuo se trató con 100 ml de agua y la solución obtenida se acidificó con solución de HCl 2N. La solución ácida se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se concentraron hasta sequedad. El producto del epígrafe se obtuvo en forma de una espuma seca amarilla (4,63 g, 96,2%).

Intermedio 107

3-{3-[(Metilamino)metil]fenil}imidazolidin-2,4-diona

Una mezcla de 2,96 g (7,98 mmol) del Intermedio 106 en 13 ml de agua y 4,15 ml (47,4 mmol) de HCl acuoso al 35% (densidad 1,19 g/ml) se agitó a 140°C durante 18 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con un pequeño volumen de éter dietílico. La solución ácida se neutralizó (pH=7) con NaOH 2N y la solución neutra se lavó con diclorometano. La solución acuosa se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se trató con etanol y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en etanol y se concentró de nuevo. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (libre de etanol) y se concentró hasta sequedad para obtener una espuma seca. Este producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyente. El producto del epígrafe se obtuvo en forma de un sólido blanco (base libre, 1,17g, 66,8%).

Intermedio 108

2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etanol

A una solución de 2 g (32,22 mmol) de etano-1,2-diol en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadieron en varias porciones 1,29 g (32,25 mmol) de hidruro de sodio (60% en aceite mineral) en varias porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo se añadió lentamente una solución de terc-butilclorodimetilsilano (4,9 g, 32,51 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con 120 ml de éter dietílico y se trató con 120 ml de NaHCO_3 (solución acuosa al 4%). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 (solución acuosa al 4%), agua y salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró hasta sequedad. El producto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (5,51, 97%).

I

Intermedio 109**2-[(6-Bromohexil)oxi]etoxi}(terc-butil)dimetilsilano**

Una mezcla de 5,51 g (31,25 mmol) del Intermedio 108, 15 ml (97,5 mmol) de 1,6-dibromohexano, 23,4 ml de 32% (p/v) solución acuosa de NaOH y 0,2 g (0,62 mmol) de tetrabutilamonio bromuro se agitó vigorosamente durante 7 días a temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción la mezcla de reacción se repartió entre hexano y agua. La base orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice realizando una elución en gradiente usando mezclas de polaridad creciente de hexano/cloroformo, partiendo de hexano 100% (para eluir el exceso de 1,6-dibromohexano) y terminando con cloroformo 100%. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron para obtener el producto del epígrafe en forma de un aceite (5,33 g, 50,3%).

Intermedio 110**13,13,14,14-Tetrametil-1-fenil-2,9,12-trioxa-13-silapentadecano**

Una mezcla de 0,85 g (7,86 mmol) de alcohol bencílico, 5,13 g (15,12 mmol) del Intermedio 109, 5,9 ml de 32% (p/v) de solución acuosa de NaOH y 76 mg (0,24 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio se agitó vigorosamente durante 72 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción la mezcla se trató con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase etérea se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (10:0,5) como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron para obtener el producto en forma de un aceite (0,941 g, 32,7%).

Intermedio 111**2-[(6-(Benciloxi)hexil)oxi]etanol**

A una solución de 0,462 g (1,26 mmol) del Intermedio 112 en 25 ml de tetrahydrofurano anhidro se añadieron 676 mg (2,14 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 40°C y 72 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción el disolvente se evaporó y el residuo se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo (x2). Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (6:1 → 4:1). El producto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (0,225 g, 70,8%).

Intermedio 112**Metanosulfonato de 2-[(6-(Benciloxi)hexil)oxi]etilo**

A una solución de 1,017 g (4,03 mmol) del Intermedio 111 y 0,76 ml (5,48 mmol) de trietilamina en 13 ml de diclorometano anhidro se añadió lentamente a 0-5°C, una solución de 0,41 ml (5,25 mmol) de cloruro de metanosulfonilo en 4,5 ml de diclorometano anhidro. La mezcla se agitó 15 minutos a 0-5°C y 6 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con 50 ml de diclorometano. La solución obtenida se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa al 4%) (2 x 50 ml) y agua, se secó (MgSO₄), y se concentró hasta sequedad. El producto del epígrafe se obtuvo en forma de un aceite (1,232 g, 92,5%).

Intermedio 113**3-(3-[(2-[(6-(Benciloxi)hexil)oxi]etil)(metil)amino]metil}fenil)imidazolidin-2,4-diona**

A una solución de 1,232 g (3,73 mmol) del Intermedio 112 en 7 ml de dimetilformamida anhidra se añadieron 0,902 g (4,11 mmol) del Intermedio 118 y 0,36 g (4,29 mmol) de NaHCO₃. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a 70°C bajo atmósfera de N₂. Después de este tiempo de reacción el disolvente se eliminó por concentración bajo presión reducida. El residuo se trató con agua y la solución acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo (x2). Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (95:5) como eluyente. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron para obtener el producto del epígrafe (1,08 g, 63,9%).

Intermedio 114**3-(3-[[2-[(6-Hidroxi)hexil)oxi]etil)(metil)amino]metil}fenil)imidazolidin-2,4-diona**

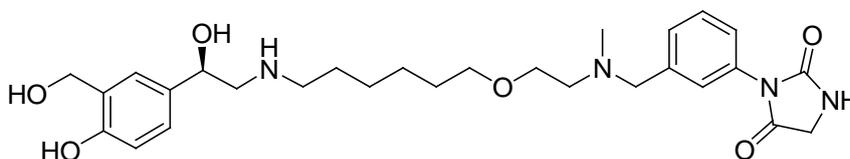
A solución de 590 mg (1,30 mmol) de Intermedio 113 en 27 ml de etanol, se acidificó añadiendo 3 ml de una solución 1,25 M de HCl (gaseoso) en etanol. Después de la adición de 60 mg de Pd/C (10%) la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente (presión de la botella de H₂) durante 5 horas. Después de este tiempo de reacción, el catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el producto (576 mg) en forma de su sal hidrocioruro con rendimiento cuantitativo.

Intermedio 115**Metanosulfonato de 6-{2-[[3-(2,5-dioximidazolidin-1-il)bencil](metil) amino]etoxi} hexilo**

A una solución de 950 mg (2,6 mmol) del Intermedio 114 y 0,91 ml (6,5 mmol) de trietilamina en 18 ml de diclorometano anhidro se añadieron gota a gota, 0,23 ml (3,0 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con diclorometano y la solución obtenida se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa al 4%). La fase orgánica se separó usando un separador de fases ISOLUTE® y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (30:1 → 15:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron para obtener el producto del epígrafe (355 mg, 30,8%).

Intermedio 116**3-(3-[[2-[[6-[[{(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino}hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]fenil]imidazolidin-2,4-diona**

A una solución de 355 mg (0,80 mmol) del Intermedio 115 en 4,5 ml de dimetilformamida anhidra se añadieron 242 mg (1,08 mmol) de (1R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (WO 2002/070490) y 259 mg (0,80 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de este tiempo de reacción, la mayor parte del disolvente se eliminó por concentración bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con diclorometano y la solución obtenida se lavó con agua. La fase orgánica se separó usando un separador de fases ISOLUTE® y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Varian Bond Elut Si 10 g) usando diclorometano/metanol/ hidróxido de amonio (100:6:1) como eluyentes. Las fracciones apropiadas se reunieron y concentraron para obtener el producto del epígrafe. (171 mg, 37,4 %).

Ejemplo 22**3-(3-[[2-[[6-[[{(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino}hexil]oxi]etil](metil)amino]metil]fenil]imidazolidin-2,4-diona**

Una solución de 198 mg (0,348 mmol) del Intermedio 116 en 9,27 ml de ácido acético glacial y 2,55 mol de agua se calentó a 70°C durante 60 minutos. Después de este tiempo de reacción, se evaporaron los disolventes. Al residuo se añadió ciclohexano y se concentró (x3). Al residuo se añadió cloroformo (libre de etanol) y se concentró de nuevo. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Varian Bond Elut Si 10 g) usando cloroformo/metanol/hidróxido de amonio (90:10:1) como eluyentes. Las fracciones se reunieron y concentraron hasta sequedad para obtener el compuesto del epígrafe (base libre, 88 mg, 47,8%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.22-1.32 (m, 4H); 1.34-1.42 (m, 2H); 1.42-1.52 (m, 2H); 2.17 (s, 3H); 2.47-2.60 (m, 6H); 3.28-3.44 (m, 2H); 3.45-3.51 (t, 2H); 3.54 (s, 2H); 4.06 (s, 2H); 4.46 (s, 2H); 4.47-4.53 (m, 1H); 4.89-4.98 (br. s., 1H); 6.67-6.69 (d, 1H); 6.95-7.0 (m, 1H); 7.18-7.24 (m, 1H); 7.24-7.32 (m, 3H); 7.37-7.42 (m, 1H).

MS: 529 [M+1]⁺

Composiciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el ingrediente o ingredientes activos en contacto con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de modo uniforme e íntimo el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos y a continuación, si se considera necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de inyección de gran tamaño, polvo medicinal mezclado con miel o sirope o pomada espesa.

Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante.

5 Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

10 Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como un polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un ligante, diluyente inerte, lubricante, agente tensioactivo o de dispersión.

Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o se puede practicar una ranura opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.

15 Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación de rutina, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

20 Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blisters de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

25 Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general de 2 µg a 150 µg de cada uno de los ingredientes terapéuticamente activos. Como alternativa, el ingrediente o ingredientes activos pueden presentarse sin excipientes.

30 El envasado de la formulación puede ser adecuado para la liberación de dosis unitarias o de varias dosis. En el caso de liberación de varias dosis, la formulación se puede dosificar previamente o dosificar en el momento de usar. Así, los inhaladores de polvo se clasifican en tres grupos: (a) dosis única, (b) dosis unitaria múltiple y (c) dispositivos multidosis.

35 Para los inhaladores del primer tipo, se han pesado dosis únicas por el fabricante en pequeños contenedores, que son fundamentalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula se tiene que extraer de un cajón o recipiente separado e insertarse en un área de recepción del inhalador. A continuación, se debe abrir la cápsula o perforar con agujas o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar polvo o descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vacía tiene que retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil e inconveniente para algunos pacientes.

40 Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) una mala protección contra la absorción de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, que causa fragmentación o entallas y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Por otro lado, se ha descrito para una serie de inhaladores de cápsula la expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen *et al*, 1997).

45 Algunos inhaladores de cápsula tienen un depósito del cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen depósitos giratorios con cámaras para cápsula que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples con inhaladores de blister, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o en una tira.

55 Los inhaladores de blister proporcionan una mejor protección frente a la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsula. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina del blister, o despegando la lámina de cubierta. Cuando se usa una tira blister en lugar de un disco, puede aumentar el número de dosis, pero resulta inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir los alveolos del blister.

Los inhaladores de múltiples dosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El recipiente tiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo, documento EP0069715) o discos (por ejemplo, documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo, documento WO 92/00771), todos dotados de cavidades que tienen que ser llenadas con polvo del recipiente. Otros dispositivos de multidosis tienen deslizadores de dosificación (por ejemplo, documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con un rebaje local o perimetral para desplazar un determinado volumen de polvo del recipiente a una cámara de liberación o un conducto de aire por ejemplo, documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medida reproducible de dosis es uno de los problemas principales para los dispositivos de inhalación multidosis.

La formulación de polvo tiene que presentar unas propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medida de dosis está basado fundamentalmente en la influencia de la fuerza de la gravedad.

Para la recarga de inhaladores de dosis única y de dosis unitaria múltiple, la exactitud en la medida de la dosis y la reproductibilidad se pueden garantizar por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de múltiples dosis pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de actuaciones para el llenado de una dosis es por lo general menor.

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos multidosis es con frecuencia dirigida a través de la cavidad de medida de la dosis y, debido a que los sistemas de medida de dosis sólidos y rígidos de los inhaladores multidosis no se pueden agitar por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es arrastrada simplemente de la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

Por consiguiente, son necesarios medios adicionales de disgregación. No obstante, en la práctica, éstos no forman parte siempre del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multidosis, se debe minimizar la adhesión de polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y de los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes sin afectar a las dosis restantes en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen recipientes de fármaco desechables que se pueden reemplazar después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para tales inhaladores multidosis semipermanentes con recipientes de fármaco desechables son incluso más estrictos los requisitos para evitar la acumulación de fármaco.

Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan a través de gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, a través de los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede evitar totalmente el uso de gases propulsores. Tales atomizadores se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT N° WO 91/14468 y la solicitud de patente internacional n° WO 97/12687, haciéndose referencia en la presente memoria a sus contenidos.

Las composiciones en pulverizador para liberación tópica al pulmón por inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles liberados desde envases a presión, tales como un inhalador de dosis medida, usando un propulsor licuado adecuado. Composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y contienen por lo general el ingrediente(s) activo(s) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los mismos, en particular hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, en especial 1,1, 1, 2-tetrafluoroetano, 1,1, 1,2, 3,3, 3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También se pueden usar como propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado.

La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina o disolventes comunes tales como etanol. Las formulaciones a presión están contenidas por lo general en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y acoplado a un pulsador dotado de una boquilla.

Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partículas óptimo para inhalación en el sistema bronquial varía normalmente de 1 a 10 μ , con preferencia de 2 a 5 μ . Por lo general, las partículas con un tamaño superior a 20 μ son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño las partículas del ingrediente activo producido por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Con preferencia, las partículas serán cristalinas.

5 Conseguir una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados es difícil debido a su baja fluidez y extrema
tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas serán
grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan al tracto respiratorio. Así, se emplea
por lo general un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partículas del excipiente normalmente será
mucho mayor que el del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa,
estará presente típicamente en forma de lactosa molida, con preferencia alfa lactosa cristalina monohidratada. Las
composiciones de aerosol a presión se llenarán generalmente en recipientes acoplados a una válvula, en especial
una válvula dosificadora. Los recipientes pueden estar opcionalmente revestidos con un material plástico, por
ejemplo, un polímero de fluorocarbono como se describe en el documento W096/32150. Se puede acoplar un
10 recipiente a un pulsador adaptado para liberación bucal.

15 Las composiciones típicas para liberación nasal incluyen las mencionadas antes para inhalación e incluyen además
composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua,
opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes
modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por bombeo
nasal.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por
ejemplo, una crema, pomada, loción o pomada espesa o están en forma de un emplastro, parche o membrana
medicado.

20 Con preferencia, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de
aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una única dosis.

Cada unidad de dosis contiene adecuadamente de 1 µg a 100 µg y, con preferencia, de 5 µg a 50 µg de un agonista
β2 conforme a la invención.

25 La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente
con el ingrediente activo particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad
particular que se está tratando.

Los ingredientes activos se pueden administrar de 1 a 6 veces al día, suficiente para presentar la actividad deseada.
Con preferencia, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

30 Se contempla que todos los agentes activos se administrarán al mismo tiempo, o con poca diferencia temporal.
Como alternativa, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos por la mañana y el(los) otro(s) a lo largo del día.
O en otro escenario, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día,
bien al mismo tiempo que uno de los que se dosifican dos veces al día o por separado. Con preferencia, se tomarán
juntos al mismo tiempo al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos. Con preferencia, se
administrarán en forma de mezcla al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos.

35 Las composiciones de sustancia activa conforme a la invención se administran preferiblemente en forma de
composiciones para inhalación liberadas con ayuda de inhaladores, en especial inhaladores de polvo seco, sin
embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de composiciones
inhaladas constituye la realización de la forma de aplicación preferida, en especial en la terapia de enfermedades
pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.

40 Vehículos adecuados adicionales para formulaciones de los compuestos activos de la presente invención se pueden
encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins,
Philadelphia, Pa., 2000. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran composiciones farmacéuticas representativas
de la invención.

Ejemplo de Formulación 1 (Suspensión oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	3 mg
Ácido cítrico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,1 g
Azúcar granulado	25 g

Sorbitol (solución al 70%)	11 g
Veegum K	1,0 g
Aroma	0,02 g
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 ml

Ejemplo de Formulación 2 (Cápsula de gelatina dura para administración oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1 mg
Lactosa	150 mg
Estearato de magnesio	3 mg

5 Ejemplo de Formulación 3 (Cartucho de gelatina para inhalación)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	0,2 mg
Lactosa	25 mg

Ejemplo de Formulación 4 (Formulación para inhalación con un DPI)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3000 mg

10 Ejemplo de Formulación 5 (Formulación para un MDI)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	10 g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano	c.s.p. 200 ml

Ensayos biológicos

15 Los compuestos de esta invención y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran actividad biológica y son útiles para tratamiento médico. La capacidad de un compuesto para unirse a receptores β adrenérgicos, así como su selectividad, potencia agonista y actividad intrínseca se pueden demostrar usando los Ensayos A a E siguientes, o se pueden demostrar usando otros ensayos que se conocen en la técnica.

ENSAYO A

Ensayos de unión a los receptores β 1 y β 2 adrenérgicos humanos

20 El estudio de unión a los receptores β 1 y β 2 adrenérgicos humanos se llevó a cabo usando membranas comerciales preparadas a partir de células Sf9 en las que éstas estaban sobreexpresadas (Perkin Elmer).

Las suspensiones de membrana (16 µg/pocillo para beta1 y 5µg/pocillo para beta2) en tampón de ensayo, Tris /HCl 75 mM con MgCl₂ 12,5 mM y EDTA 2 mM pH=7,4, se incubaron con ³H-CGP12177 0,14 nM (Amersham) y diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en un volumen final de 250 µl, en placas de 96 pocillos GFC Multiscreen (Millipore) previamente tratadas con PEI + 0,3%. La unión no específica se midió en presencia de propanolol 1µM. La incubación se realizó durante 60 minutos a temperatura ambiente y con agitación suave. Las reacciones de unión se finalizaron por filtración y lavado con 2,5 volúmenes de Tris/HCl 50mM pH=7,4. La afinidad de cada uno de los compuestos de ensayo por el receptor se determinó usando al menos seis concentraciones diferentes probadas por duplicado. Se obtuvieron los valores de CI₅₀ por regresión no lineal usando SAS.

Se encontró que los compuestos seleccionados de esta invención tenían valores de CI₅₀ menores que 25 nM para el receptor β₂ y mayores que 140 nM para el receptor β₁.

ENSAYO B

Ensayo de unión al receptor β₃ adrenérgico humano

Se usaron como fuente de receptor β₃ membranas preparadas a partir de células neurotumoraes SK-N-MC humanas de la American Type Culture Collection. Las células se reprodujeron y las membranas se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en P.K. Curran and P.H. Fishman, *Cell. Signal*, 1996, 8 (5), 355-364.

El procedimiento de ensayo tal y como se detalla en la citada publicación se puede resumir como sigue: la línea de células SK-N-MC expresa ambos receptores β₁ y β₃ y, por dicho motivo, para la unión selectiva a β₃ se incubaron las membranas con ¹²⁵I-CYP ((-)-3-[**125**]iodocianopindolol 1 nM (Amersham)) y CGP20712A 0,3 µM (un antagonista β₁) en HEPES 50 mM, MgCl₂ 4 mM y albúmina sérica bovina al 0,4%, pH=7,5 (tampón de ensayo) y diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo. El volumen final del ensayo fue de 250 µl. La unión no específica se definió por alprenolol 100 µM. Las muestras se incubaron 90 minutos a 30°C con agitación.

Las reacciones de unión finalizaron por filtración a través de membranas Whatman GF/C, previamente humedecidas en tampón de ensayo a 4°C usando un recolector BRANDEL M-24. Los filtros se lavaron tres veces con 4 ml cada vez de Tris 50 mM /HCl y MgCl₂ 4 mM pH 7,4 y se midió la radiactividad retenida en los filtros.

La afinidad de cada uno de los compuestos de ensayo por el receptor se determinó usando al menos ocho concentraciones diferentes probadas por duplicado. Se obtuvieron los valores de CI₅₀ por regresión no lineal usando SAS. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención tenían valores de CI₅₀ mayores que 1200 nM para el receptor β₃.

ENSAYO C

ACTIVIDAD Y DURACIÓN DE LA ACCIÓN DE AGONISTAS β₂ SOBRE ANILLOS DE TRÁQUEA DE COBAYO AISLADOS

Compuestos y productos de ensayo

Los compuestos de ensayo se disolvieron en agua destilada. Algunos de ellos es necesario disolverlos usando polietilenglicol 300 al 10% y unas pocas gotas de HCl 0,1 N. La isoprenalina hemisulfato se suministró por Sigma (código I 5752) y se disolvió en agua destilada. Se diluyeron entonces soluciones madre en solución de Krebs Henseleit (NaCl 118 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,52 mM, MgSO₄ 1,66 mM, NaHCO₃ 24,9 mM, KH₂PO₄ 1,18 mM, glucosa 5,55 mM, piruvato sódico 2 mM) para preparar diferentes intervalos de concentración para cada compuesto.

Procedimiento experimental

La actividad de los compuestos en anillo de tráquea se valoró de acuerdo con un procedimiento previamente descrito (Cortijo *et al.*, *Eur J Pharmacol.* 1991, 198, 171-176). De forma resumida, se sacrificaron cobayos adulto macho (400 - 500 g) mediante un golpe en la cabeza con desangrado inmediato (aorta abdominal). Las tráqueas se separaron y se colocaron en solución de Krebs en una placa Petri. Se separó por disección el tejido conectivo adherente y se inyectó suavemente solución de Krebs en la luz. Cada tráquea se cortó en anillos aislados. Primero se fijó hilo de algodón al cartílago en ambos lados del músculo liso. Los anillos se abrieron cortando a través del cartílago en el lado opuesto a la banda del músculo liso. A continuación, se fijó un extremo del anillo a un medidor de deformación y el otro se fijó al baño de órganos con una tensión de reposo de 1 g y se midieron los cambios en la tensión de los anillos usando un transductor isométrico. El baño contenía solución de Krebs gasificada con CO₂ al 5% en oxígeno a 37°C. Se dejó que los tejidos se estabilizaran durante una hora.

Al comienzo del experimento, se administró isoprenalina en una concentración de 0,1 µM para relajar los anillos de ensayo. Los anillos se lavaron entonces dos veces con solución de Krebs y se dejaron recuperar durante 15 - 30 minutos. Para cada compuesto, se administró un intervalo de concentraciones crecientes y acumulativas (0,01 nM a 0,1 µM) con un tiempo máximo de espera de 30 min entre cada administración. Después de la concentración máxima (obtención de relajación completa), las preparaciones de anillos se lavaron cada 15 minutos durante 1 hora.

Al finalizar el experimento, se administraron 0,1 μM de isoprenalina a cada preparación para producir una nueva relajación máxima.

Determinación de la actividad agonista

- 5 La actividad agonista se determinó ensayando concentraciones crecientes acumulativas de compuestos de ensayo en solución de Krebs. La magnitud de cada respuesta se midió y se expresó porcentualmente frente a la relajación máxima inducida por isoprenalina. Los valores de potencia para los compuestos de ensayo se expresaron en términos absolutos (concentración necesaria para inducir una inhibición del 50%, CE_{50}). Se encontró que los compuestos seleccionados de esta invención tenían valores de CE_{50} menores que 1,0 nM.

ENSAYO D

10 Broncoespasmo inducido por histamina en cobayos conscientes

Compuestos y productos de ensayo

Los compuestos de ensayo se disolvieron en agua destilada. Algunos de ellos necesitaron para disolverse polietilenglicol 300 al 10%. El hidrocloreto de histamina se suministró por Sigma (código H 7250) y se disolvió en agua destilada.

15 Procedimiento experimental

- Se suministraron cobayos macho (325-450 g) por Harlan (Países Bajos) y se mantuvieron a una temperatura constante de 22 ± 2 °C, humedad del 40-70% con 10 ciclos de aire ambiental por hora. Se iluminaron con luz artificial en ciclos de 12 horas (de 7 am a 7 pm). Se dejó un mínimo de 5 días como período de adaptación antes de dosificar los compuestos de ensayo en los animales. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 horas antes del experimento con agua *ad libitum*.

- 20 Se colocaron cinco animales por sesión en un cajón de metracrilato (47 x 27 x 27 cm) que estaba conectado a un nebulizador ultrasónico (DeVilbiss Ultraneb 2000, Somerset, PA, EEUU). Los compuestos de ensayo (agonistas β 2-adrenérgicos) se administraron por medio de aerosol durante 30 segundos en concentraciones de 0,1 a 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Se nebulizaron bien 5 ó 180 min después de la administración de los compuestos de ensayo, 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de histamina durante 30 s para inducir broncoespasmo. El tiempo transcurrido desde la administración de histamina al primer broncoespasmo se registró hasta un máximo de 5 minutos.

Determinación de la actividad, duración de la acción y cálculos

- 30 Para cada tratamiento y dosificación se calculó el porcentaje de retraso del broncoespasmo usando la fórmula siguiente: % de retraso en el broncoespasmo = $[(t' - t) / (t_{\text{max}} - t)] \times 100$, donde t_{max} = tiempo máximo de observación (5 min), t = tiempo transcurrido hasta el primer broncoespasmo en los animales del grupo control y t' = tiempo transcurrido hasta el primer broncoespasmo en los animales tratados con compuesto. Las CE_{50} se definieron como la dosis de concentración que provoca un 50% de retraso en el broncoespasmo. Se calculó una CE_{50} para los compuestos administrados 5 minutos o 180 minutos antes de la estimulación provocada con histamina y se denominaron CE_{50} a 5 min y CE_{50} a 180 min, respectivamente.

- 35 La duración de la acción de los compuestos de ensayo se determinó por la relación CE_{50} a 5 min/ CE_{50} a 180 min. Se consideró que los compuestos que presentaron una relación CE_{50} a 5 min/ CE_{50} a 180 min inferior a 100 tenían una acción prolongada.

Un grupo seleccionado de compuestos ejemplificados de esta invención muestra valores de CE_{50} menores que 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 5 min y las relaciones entre CE_{50} a 5 min y CE_{50} a 180 min son menores que 100.

40 ENSAYO E

BRONCOCONSTRICCIÓN INDUCIDA POR ACETILCOLINA EN COBAYOS

Compuestos y productos de ensayo

- 45 Los compuestos de ensayo se disolvieron en agua destilada. Algunos de ellos necesitaron disolverse usando un máximo de 10% de polietilenglicol 300 al 10%. Se suministró acetilcolina por Sigma (código A 6625) y se disolvió en solución salina.

Procedimiento experimental

Se suministraron cobayos macho (450-600 g) por Harlan (Países Bajos) y se mantuvieron a una temperatura constante de 22 ± 2 °C, humedad del 40-70% con 10 ciclos de aire ambiental por hora. Se iluminaron con luz artificial en ciclos de 12 horas (de 7 am a 7 pm). Se dejó un mínimo de 5 días como período de adaptación antes de

dosificar los compuestos de ensayo en los animales. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 horas antes del experimento con agua *ad libitum*.

5 Los cobayos se expusieron a un aerosol de un compuesto de ensayo o vehículo. Estos aerosoles se generaron a partir de soluciones acuosas usando un nebulizador Devilbiss (Modelo Ultraneb 2000, Somerset, PA, SA). Se insufló una mezcla de gases ($\text{CO}_2=5\%$, $\text{O}_2=21\%$, $\text{N}_2=74\%$) a través del nebulizador a 3 l/minuto. El nebulizador se conectó a un cajón de metacrilato (17x17x25 cm) en la que los animales se colocaron individualmente por sesión. Cada cobayo permaneció en el cajón durante un total de 10 minutos. Los aerosoles se generaron a 0 y 5 minutos durante 60 segundos cada uno (se nebulizaron aproximadamente 5 ml de solución).

10 Se administraron concentraciones de aerosol de 0,1 a 300 $\mu\text{g/ml}$ de los compuestos. Los efectos broncoprotectores de los compuestos de ensayo se evaluaron una hora o veinte horas después de la dosis con un sistema Mumed PR 800.

Determinación del efecto broncoprotector y cálculos

15 Los cobayos se anestesiaron con una inyección intramuscular de ketamina (43,75 mg/kg), xilazina (83,5 mg/kg) y acepromazina (1,05 mg/kg) a un volumen de 1 ml/kg. Después de haber afeitado el sitio de cirugía, se practicó una incisión central del cuello de 2-3 cm. Se aisló la vena yugular y se canuló con un catéter de polietileno (Portex Ld.) para permitir una inyección intravenosa de gran tamaño de acetilcolina (10 y 30 $\mu\text{g/kg}$ iv) a intervalos de 4 minutos. Se canuló la arteria carótida y se midió la tensión arterial por un transductor Bentley Tracer. Se diseccionó la tráquea y se canuló con un tubo de teflón y se conectó a un pneumotacógrafo Fleisch para medir el flujo de aire. Se ventiló el animal usando una bomba Ugo Basile con un volumen de 10 ml/kg a una frecuencia de 60 respiraciones/minuto.

20 Se midió la presión transpulmonar con una cánula esofágica (Venocath-14, Venisystems) conectada a un transductor Celesco. Una vez que se completaron las canulaciones un programa informático de medición pulmonar permitió obtener una serie de valores pulmonares. Los valores basales estaban en el intervalo de 0,3-0,9 ml/cm H_2O para el cumplimiento terapéutico y en el intervalo de 0,1-0,199 cm $\text{H}_2\text{O/ml}$ por segundo para la resistencia pulmonar (R_L).

25 El efecto broncoprotector de compuestos inhalados se determinó con la concentración del compuesto de ensayo que causa una inhibición del 50 % de de broncoconstricción

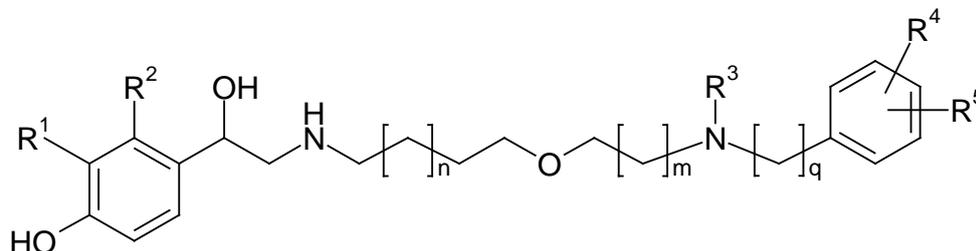
(CE_{50}) inducida por acetilcolina a 30 $\mu\text{g/kg}$ iv.

Determinación de la duración de la acción

30 Un grupo seleccionado de compuestos ejemplificados de esta invención muestra relaciones entre CE_{50} a 24 horas y CE_{50} a 1 hora menores que 10.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5
- R^1 es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ y
 - R^2 es un átomo de hidrógeno; o
 - R^1 junto con R^2 forman el grupo $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^1 y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^2
- 10
- R^3 se selecciona de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - R^4 se selecciona de átomos de hidrógeno y halógeno o grupos seleccionados de $-\text{SO}-\text{R}^6$, $-\text{SO}_2-\text{R}^6$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^8$, $-\text{CO}-\text{NHR}^7$, hidantoino, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^8$
 - R^5 se selecciona de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - R^6 es un grupo alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-8}
- 15
- R^7 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - R^8 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - o R^7 y R^8 forman el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$ en el que el átomo de carbono que forma parte del enlace etilénico está unido al átomo de nitrógeno que también está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo y el átomo de carbono del grupo carbonilo está unido al átomo de nitrógeno que está unido al átomo de hidrógeno
- 20
- R^9 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
 - m es 1 ó 2
 - n, es 0, 1, 2, 3 ó 4
 - q es 0, 1 ó 2
- o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos o estereoisómeros.
- 25
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $m+n$ es 4, 5 ó 6.
3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 3.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que q es 0 ó 1.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ y R^2 es un átomo de hidrógeno; o R^1 junto con R^2 forma el grupo $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$, en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^1 y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^2 .
- 30
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es un grupo metilo.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es un grupo seleccionado entre átomos de halógeno y grupos seleccionados de $-\text{SO}-\text{R}^6$, $-\text{SO}_2-\text{R}^6$, $-\text{NR}^7-\text{CO}-\text{NHR}^8$, $-\text{CO}-\text{NHR}^7$, hidantoino y $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^8$.
- 35
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^5 es un átomo de hidrógeno.

9. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

- 3-{{2-[[6-{{2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}hexil]-oxi]etil}(metil)amino]benzamida
- 4-{{2-[[6-{{2-[[2,6-diclorobencil}(metil)amino]etoxi]hexil}amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol
- 5 3-{{2-[[6-{{2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi]etil}(metil)amino]benzamida
- 5-{{2-[[6-{{2-[[2,6-diclorobencil}(metil)amino]etoxi]hexil}amino]-1-hidroxi]etil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
- N-{{3-[[2-[[6-{{2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}hexil]-oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil]urea
- 10 N-{{3-[[2-[[6-{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}-hexil]oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil]urea
- N-{{3-[[2-[[6-{{2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi]etil}-(metil)amino]metil}fenil]urea
- 4-{{2-[[6-{{3-[[2,6-diclorobencil}(metil)amino]propoxi]hexil}amino]-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol
- 3-{{3-[[6-{{2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi]propil}-(metil)amino]benzamida
- 3-{{3-[[6-{{(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi]-propil}(metil)amino]benzamida
- 15 3-{{2-[[6-{{2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}hexil]oxi]etil}(metil)amino]metil}benzamida
- 3-{{2-[[6-{{2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi]etil}(metil)-amino]metil}benzamida
- 1-{{3-[[2-[[6-{{2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}hexil]-oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- 20 5-{{(1R)-2-[[6-{{2-[[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil}(metil)amino]etoxi]hexil}amino]-1-hidroxi]etil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
- 5-{{2-[[6-{{2-(Bencilamino)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxi]etil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
- 3-{{3-[[6-{{(2R)-2-[3-(Formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi]etil}amino}hexil]-oxi]propil}(metil)amino]benzamida
- 4-{{2-[[6-{{2-(Bencilamino)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxi]etil}-2-(hidroximetil)fenol
- 25 1-{{3-[[2-[[6-{{(2R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}-hexil]oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona
- N-(terc-butil)-3-{{2-[[6-{{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil}amino}hexil]oxi]etil}(metil)amino]metil}bencenosulfonamida
- 8-Hidroxi-5-{{(1R)-1-hidroxi-2-[[5-{{2-[metil(2-feniletil)amino]etoxi]pentil}amino]-etil}quinolin-2(1H)-ona
- 30 5-{{(1R)-2-[[6-{{2-[[3-(Ciclopentilsulfonil)bencil}(metil)amino]etoxi]hexil}amino]-1-hidroxi]etil}-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
- 3-{{3-[[2-[[6-{{(2R)-2-Hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino}hexil]oxi]etil}(metil)amino]metil}fenil]imidazolidin-2,4-diona

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 35 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable y que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el otro agente terapéutico es un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.
- 40 12. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y uno o más de otros agentes terapéuticos, como se define en la reivindicación 10 u 11.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección patológica en un mamífero asociada con actividad del receptor β -adrenérgico.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en donde enfermedad o afección patológica es una enfermedad pulmonar, parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardíacos e inflamación, y preferiblemente donde dicha enfermedad pulmonar es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5 15. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11 o una combinación según la reivindicación 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección patológica según la reivindicación 13 o 14.