

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 985**

51 Int. Cl.:

A61K 31/133	(2006.01)	C07C 271/38	(2006.01)	A61M 15/00	(2006.01)
C07C 275/32	(2006.01)	C07D 239/54	(2006.01)		
C07C 217/08	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)		
C07C 311/29	(2006.01)	C07C 233/75	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)	C07C 237/40	(2006.01)		
C07C 317/14	(2006.01)	C07C 275/40	(2006.01)		
C07C 311/08	(2006.01)	C07D 333/34	(2006.01)		
C07D 213/82	(2006.01)	C07C 217/76	(2006.01)		
C07C 311/21	(2006.01)	C07C 317/22	(2006.01)		
C07D 513/04	(2006.01)	C07C 325/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2002 E 08170993 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2042168**

54 Título: **Formulación de inhalación que comprende derivados de fenetanolamina para el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

14.09.2001 GB 0122201
09.11.2001 GB 0126997

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.01.2014

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

BOX, PHILIP CHARLES;
COE, DIANE MARY;
LOOKER, BRIAN EDGAR;
PROCOPIOU, PANAYIOTIS ALEXANDROU y
MANN, INDERJIT SINGH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 438 985 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

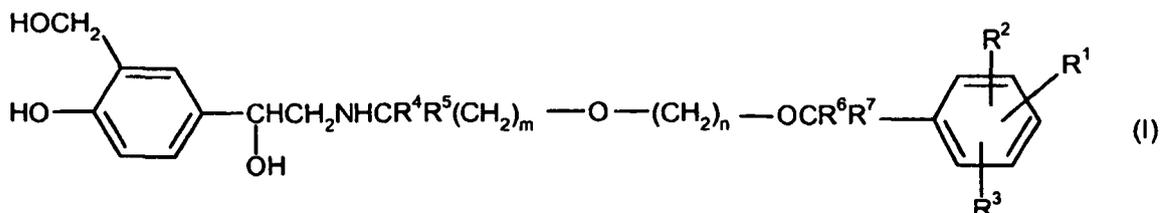
Formulación de inhalación que comprende derivados de fenetanolamina para el tratamiento de enfermedades respiratorias

5 La presente invención se refiere a formulaciones de inhalación de derivados de fenetanolamina y a su uso en medicina, en particular en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades respiratorias.

Se conocen ciertos compuestos de fenetanolamina en la técnica por tener una acción estimulante selectiva en los β_2 -adrenorreceptores y por tanto, por ser útiles en el tratamiento del asma bronquial y trastornos relacionados. Así, el documento GB 2.140.800 describe compuestos de fenetanolamina que incluyen 4-hidroxi- α^1 -[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-bencendimetanol-1-hidroxi-2-naftalencarboxilato (xinafoato de salmeterol), que en
10 la actualidad se emplea clínicamente en el tratamiento de tales afecciones médicas.

Aunque el salmeterol y los otros agonistas de β_2 -adrenorreceptores disponibles en el mercado son broncodilatadores eficaces, la duración máxima de la acción es de 12 horas y por tanto, a menudo se requiere una dosificación en dos veces diarias. Por tanto, existe una necesidad clínica de compuestos que tengan una acción estimulante potente y selectiva en los β_2 -adrenorreceptores y que tengan un perfil de acción ventajoso.

15 Según la presente invención, se proporciona una formulación de inhalación que comprende un compuesto de fórmula (I)



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

m es un número entero de 2 a 8;

20 n es un número entero de 2 a 5;

con la condición de que m + n sea de 4 a 10;

R¹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -XC(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹², XNR⁸SO₂R⁹R¹⁰, -XNR⁹R¹⁰, XN⁺R⁸R⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)OR⁹, -XCO₂R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XSR⁹, XSOR⁹ y -XSO₂R⁹;

25 o R¹ está seleccionado de -X-arilo, -X-hetarilo y -X-(ariloxi), cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquilo C₃₋₇), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), o hetarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

30 X es -(CH₂)_p- o alquenileno C₂₋₆;

p es un número entero de 0 a 6, preferiblemente de 0 a 4;

35 R⁸ y R⁹ están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo, heteril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)- y R⁸ y R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), aril(alquilo C₁₋₆)-, aril(alquenilo C₂₋₆)-, aril(alquinilo C₂₋₆)-, heteril(alquilo C₁₋₆)-, -NHSO₂arilo, -NH(hetaril-alquilo C₁₋₆), -NHSO₂hetarilo, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)arilo o -NHC(O)hetarilo;

R¹⁰ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇;

40 R¹¹ y R¹² están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo, heteril(alquilo C₁₋₆)- y aril(alquilo C₁₋₆)-, o R¹¹ y R¹², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros; y R¹¹ y R¹² están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos

grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

cuando R¹ es -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ y R⁹ pueden formar, junto con la porción -NC(O)N- del grupo R¹ al que están unidos, un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros, por ejemplo, un anillo de imidazolidina o pirimidina, tal como imidazolidin-2,4-diona o pirimidin-2,4-diona;

- 5 cuando R¹ es -XNR⁸C(O)OR⁹, R⁸ y R⁹ pueden formar, junto con la porción -NC(O)O- del grupo R¹ al que están unidos, un anillo saturado o insaturado, preferiblemente un anillo de 5, 6 o 7 miembros, por ejemplo, un anillo de imidazolina o de pirimidina, tal como imidazolina-2,4-diona o pirimidina-2,4-diona;

cuando R¹ es -XC(O)NR⁹R¹⁰ o -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁹ y R¹⁰ pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros;

- 10 R² está seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, arilo, aril(alquilo C₁₋₆)-, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ está seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, arilo, aril(alquilo C₁₋₆)-, haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

- 15 R⁴ y R⁵ están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁴ y R⁵ no sea mayor que 4; y

R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁴ y R⁵ no sea mayor que 4.

En el compuesto de fórmula (I), R⁶ y R⁷ preferiblemente están seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo y más preferiblemente R⁶ y R⁷ son ambos hidrógeno.

- 20 En los compuestos de fórmula (I), m es, de forma adecuada, 4, 5 o 6, de forma más adecuada 4 o 5 y preferiblemente 5 y n es, de forma adecuada, 2 o 3 y preferiblemente n es 2.

En el compuesto de fórmula (I), el grupo R¹ está unido preferiblemente en la posición para o meta y más preferiblemente en la posición meta con relación al enlace -OCR⁶R⁷-. Los grupos R² y R³ están cada uno preferiblemente unidos independientemente en la posición orto o meta, más preferiblemente en la posición orto con relación al enlace -OCR⁶R⁷-.

- 25 En una realización preferida, R¹ representa un sustituyente según se definió anteriormente, distinto del hidrógeno, más preferiblemente unido en posición meta con relación al enlace -OCR⁶R⁷- y R² y R³ representan cada uno hidrógeno.

- 30 En otra realización preferida, R¹ representa hidrógeno y R² y R³ representan cada uno un sustituyente según se definió anteriormente, al menos uno de los cuales es distinto del hidrógeno y R² y R³ están unidos cada uno independientemente en la posición orto o meta con relación al enlace -OCR⁶R⁷-. En una realización concreta, en la que R² y R³ representan cada uno halógeno, están unidos preferiblemente en posiciones orto y cuando R² y R³ representan cada uno metilo están unidos preferiblemente en posiciones meta.

- 35 En el compuesto de fórmula (I), R¹ está seleccionado de forma adecuada de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -XNR⁸(C)OR⁹, -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹², -XNR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)OR⁹, XSR⁹, XSOR⁹, XSO₂R⁹, o de X-arilo, X-hetarilo o X-ariloxi, opcionalmente sustituidos según se definió anteriormente.

X es de forma adecuada (CH₂)_p, en el que p es preferiblemente cero.

R⁸ y R¹⁰ representan de forma adecuada hidrógeno.

- 40 R⁹ representa de forma adecuada hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo o hetaril(alquilo C₁₋₆)-, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -SO₂(alquilo C₁₋₆), NH₂, aril(alquilo C₁₋₆), aril(alquino C₂₋₆), NHSO₂arilo, -NH(hetaril(alquilo C₁₋₆)), NHC(O)arilo o NHC(O)hetarilo.

R¹¹ y R¹² están seleccionados cada uno de forma adecuada independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇.

- 45 En la definición de R¹, la expresión "anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros" significa un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros que incluye un átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 heteroátomos más seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos adecuados de estos anillos incluyen piperidinilo, morfolinilo, piridilo, 2,4-dihidropirimidinilo y piperazinilo.

En la definición de R¹, el término "heterarilo" significa un anillo o un sistema de anillos bicíclico heteroaromático de 5 a 10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como tienilo, piridilo, 2,4-dihidroxipirimidinilo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo o biperidilo, preferiblemente un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros.

- 5 Como se emplea en el presente documento, el término "arilo", bien por sí solo o bien en el término "ariloxi", significa un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico, tal como fenilo, naftilo o bifenilo. Preferiblemente, el término "arilo" significa fenilo.

En el compuesto de fórmula (I), el grupo R¹ está seleccionado preferiblemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilado, halógeno, -NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰ y -NR⁸SO₂R⁹, en los que R⁸ y R⁹ son según se definió anteriormente o, de forma más adecuada, en los que R⁸ es hidrógeno y R⁹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ y arilo y está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente.

En el compuesto de fórmula (I) en la que el grupo R¹ está sustituido con R⁸ y/o R¹⁰, R⁸ y/o R¹⁰ son de forma adecuada hidrógeno.

15 En el compuesto de fórmula (I), R² y R³ preferiblemente están seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor o, más preferiblemente, cloro), haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo, CF₃), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) y fenilo o fenilo sustituido (por ejemplo, p-metoxifenilo).

En el compuesto de fórmula (I), R⁴ y R⁵ preferiblemente están seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo, más preferiblemente R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno.

20 Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos en el presente documento anteriormente.

Las formulaciones de inhalación particularmente preferidas de la invención comprenden el siguiente compuesto:

4-[(1*R*)-2-[(6-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil)amino]-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol; y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen un centro asimétrico, a saber el átomo de carbono del grupo



25 La presente invención incluye formulaciones de ambos enantiómeros (S) y (R) bien en forma sustancialmente pura o bien mezclados en cualesquiera proporciones.

30 De forma similar, cuando R⁴ y R⁵ son grupos diferentes, o cuando R⁶ y R⁷ son grupos diferentes, el átomo de carbono al que están unidos es un centro asimétrico y la presente invención incluye ambos isómeros (S) y (R) de estos centros bien en forma sustancialmente pura o bien mezclados en cualesquiera proporciones.

Por tanto los compuestos de fórmula (I) incluyen todos los enantiómeros y diastereoisómeros así como sus mezclas en cualesquiera proporciones.

35 Las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y los solvatos que tengan contraiones o disolventes asociados que no sean farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

40 Las sales adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen aquellas formadas tanto con ácidos o bases orgánicos como con ácidos o bases inorgánicos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tartárico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, trifenilacético, fenilacético, fenilacético sustituido, por ejemplo, metoxifenilacético, sulfámico, sulfanílico, succínico, oxálico, fumárico, maleico, málico, glutámico, aspártico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, arilsulfónico (por ejemplo, p-toluensulfónico, bencensulfónico, naftalensulfónico o naftalendisulfónico), salicílico, glutárico, glucónico, tricarbálico, mandélico, cinámico, cinámico sustituido (por ejemplo, ácido cinámico sustituido con metilo, metoxi, halógeno o fenilo, incluyendo ácido 4-metil- y 4-metoxicinámico y ácido α -fenilcinámico), ascórbico, oleico, naftoico, hidroxinaftoico (por ejemplo, ácido 1- o 3-hidroxi-2-naftoico), naftalenacrílico (por ejemplo, ácido naftalen-2-acrílico), benzoico, 4-metoxibenzoico, 2- o 4-

hidroxibenzoico, 4-clorobenzoico, 4-fenilbenzoico, bencenacrílico (por ejemplo, ácido 1,4-bencendiacrílico) e isetiónico. Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, tales como dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina.

5 De forma ventajosa, los compuestos preferidos para usar en la formulación de inhalación de la invención, tales como 4-((1*R*)-2-[(6-[2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi)hexil]amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol, se proporcionan en forma de una sal cristalina, por ejemplo seleccionada de las ejemplificadas en la sección experimental que aparece a continuación. Dichas sales cristalinas tienen propiedades físicas favorables tales como una baja higroscopicidad y/o una estabilidad mejorada.

10 Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son agonistas selectivos de β_2 -adrenorreceptores, tal como se demuestra utilizando una lectura de genes funcionales o indicadores a partir de líneas celulares transfectadas con beta-adrenorreceptores humanos, como se describe a continuación. Los compuestos de fórmula (I) para usar en la formulación de inhalación de la invención también tienen el potencial de combinar una larga duración del efecto con una rápida aparición de la acción. Además, ciertos compuestos han demostrado tener un índice terapéutico mejorado en modelos animales con relación a los broncodilatadores de agonistas de β_2 de actuación larga existentes. Además, los compuestos para usar en la formulación de inhalación muestran unas propiedades farmacocinéticas que reducirán la exposición sistémica con relación a los broncodilatadores agonistas de beta2 de actuación larga existentes. Como tales, los compuestos de la invención pueden resultar adecuados para una administración una vez diaria.

20 Por tanto, las formulaciones de inhalación que contienen compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables tienen uso en la profilaxis y el tratamiento de afecciones clínicas para las que está indicado un agonista selectivo de β_2 -adrenorreceptores. Estas afecciones incluyen enfermedades asociadas con la obstrucción reversible de las vías respiratorias, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y jadeante, enfisema), infección del tracto respiratorio y enfermedad del tracto respiratorio superior (por ejemplo, rinitis, incluyendo rinitis estacional y alérgica).

25 Otras afecciones que pueden tratarse incluyen parto prematuro, depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la piel (por ejemplo, enfermedades de la piel inflamatorias, alérgicas, psoriáticas y proliferativas), afecciones en las que es deseable disminuir la acidez péptica (por ejemplo, úlceras pépticas y gástricas) y enfermedad de desgaste muscular.

30 La cantidad de un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, dependiendo del compuesto concreto, la vía de administración, el sujeto sometido a tratamiento y el trastorno o la enfermedad concretos que se están tratando. Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante inhalación a una dosis de 0,0005 mg a 10 mg, preferiblemente de 0,005 mg a 0,5 mg. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es, en general, de 0,0005 mg a 100 mg diarios y preferiblemente de 0,01 mg a 1 mg diarios.

35 Los compuestos para usar en la formulación de inhalación de la invención se pueden usar combinación con o pueden incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales por ejemplo, agentes antiinflamatorios, agentes anticolinérgicos (en particular antagonistas del receptor M_1 , M_2 , M_1/M_2 o M_3), otros agonistas de β_2 -adrenorreceptores, agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivíricos) o antihistamínicos. La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una formulación de inhalación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales, por ejemplo, un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un corticosteroide o un NSAID), un agente anticolinérgico, otro agonista de β_2 -adrenorreceptores, un agente antiinfeccioso (por ejemplo, un antibiótico o un antivírico) o un antihistamínico. Las formulaciones de inhalación preferidas son aquellas que comprenden una combinación de uno o dos de otros agentes terapéuticos.

40 Será evidente para una persona experta en la técnica que, cuando resulte apropiado, el/los otro(s) ingrediente(s) terapéutico(s) usarse en forma de sales (por ejemplo como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácidos) o profármacos, o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilos inferiores) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad y/o las características físicas (por ejemplo, solubilidad) del ingrediente terapéutico. También será evidente que, cuando resulte apropiado, los ingredientes terapéuticos pueden usarse en forma ópticamente pura.

45 Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen corticosteroides y NSAID. Los corticosteroides adecuados que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de fórmula (I) son los corticosteroides orales e inhalados y sus profármacos que tienen actividad antiinflamatoria. Los ejemplos incluyen metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-

5 furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotoiico, éster S-(2-oxotetrahidrofuran-3S-ílico) del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxiandrosta-1,4-dien-17 β -carbotoiico, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotoiico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster 17-propionato o el éster 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (por ejemplo, el éster furoato), acetona de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541 y ST-126. Los corticosteroides preferidos incluyen propionato de fluticasona y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotoiico y éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotoiico, más preferiblemente éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbotoiico.

15 Los NSAID adecuados incluyen cromoglicato de sodio, nedocromil sodio, inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) (por ejemplo teofilina, inhibidores de PDE4 o inhibidores mixtos de PDE3/PDE4), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de la síntesis de leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrinas beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (por ejemplo, agonistas de adenosina 2a), antagonistas de citocinas (por ejemplo, antagonistas de quimioquinas) o inhibidores de la síntesis de citocinas. Otros agonistas de β_2 -adrenorreceptores adecuados incluyen salmeterol (por ejemplo, en forma del xinafoato), salbutamol (por ejemplo, en forma del sulfato o la base libre), formoterol (por ejemplo, en forma del fumarato), fenoterol o terbutalina, o sus sales.

20 Es de particular interés el uso del compuesto de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4) o un inhibidor mixto de PDE3/PDE4. El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto conocido por inhibir la enzima PDE4 o que se descubra que actúa como un inhibidor de PDE4 y que son solo inhibidores de PDE4, no compuestos que inhiban otros miembros de la familia de las PDE, además de la PDE4. En general se prefiere utilizar un inhibidor de PDE4 que tenga una proporción de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor en lo que respecta a la CI_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se une al rolipram con una afinidad alta dividida entre la CI_{50} para la forma que se une al rolipram con una afinidad baja. Para los fines de esta divulgación, el sitio catalítico de AMPc que se une al R y S rolipram con una afinidad baja se denomina el sitio de unión "de afinidad baja" (LPDE4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une al rolipram con una afinidad alta se denomina el sitio de unión "de afinidad alta" (HPDE4). El término "HPDE4" no debe confundirse con el término "hPDE4", que se emplea para indicar la PDE4 humana.

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

35 Los inhibidores de PDE4 preferidos para su uso en la formulación de inhalación de la invención serán aquellos compuestos que tienen una proporción terapéutica saludable es decir los compuestos que inhiben preferentemente la actividad catalítica del AMPc donde la enzima está en la forma que se une al rolipram con una afinidad baja, reduciendo, con ello, los efectos secundarios que aparentemente están asociados a la inhibición de la forma que se une al rolipram con una afinidad alta. Otra forma de exponer esto es que los compuestos preferidos tendrán una proporción de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor, como se obtiene con la CI_{50} para la forma catalítica de PDE4 que se une al rolipram con una afinidad alta dividida entre la CI_{50} para la forma que se une al rolipram con una afinidad baja.

45 Un refinamiento adicional de este estándar es cuando el inhibidor de PDE4 tiene una proporción de CI_{50} de aproximadamente 0,1 o mayor; dicha proporción es la proporción del valor de CI_{50} para competir con la unión de 1 nM de [3 H]R-rolipram con una forma de PDE4 que se une al rolipram con una afinidad alta, frente al valor de CI_{50} para inhibir la actividad catalítica de PDE4 de una forma que se une al rolipram con una afinidad baja utilizando 1 μ M de [3 H]-AMPc como sustrato.

Los ejemplos de inhibidores de PDE4 útiles son:

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

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

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

50 ácido cis-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico;

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

[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (R)-(+)-etilo; y

[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato de (S)-(-)-etilo.

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

Otros compuestos de interés incluyen:

los compuestos indicados en la patente de EEUU 5.552.438, otorgada el 3 de septiembre, 1996; esta patente y los compuestos que divulga se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. El compuesto de particular interés, que se divulga en la patente de EEUU 5.552.438, es el ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico (también conocido como cilomalast) y sus sales, ésteres, profármacos o formas físicas; AWD-12-281 de Asta Medica (Hofgen, N. y cols., 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 de septiembre, Edimburgo) 1998, resumen P.98; n.º de referencia CAS 247584020-9); un derivado de 9-benciladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience and Schering-Plough; un inhibidor de PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787) y atribuido a Pfizer; un derivado de benzodioxol descrito por Kyowa Hakko en el documento WO99/16766; K-34 de Kyowa Hakko; V-11294A de Napp (Landells, L.J. y cols., Eur. Resp. J. [Annu. Cong. Eur. Resp. Soc. (19-23 de septiembre, Ginebra), 1998] 1998, 12 (supl. 28): resumen P2393); roflumilast (n.º de referencia CAS 162401-32-3) y una ptalazinona (documento WO99/47505, cuya divulgación se incorpora por la presente por referencia) de Byk-Gulden; pumafentrina, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[c][1,6]-naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida que es un inhibidor mixto de PDE3/PDE4 que se ha preparado y publicado por Byk-Gulden, ahora Altana; arofilina, en desarrollo por Almirall-Prodesfarma; VM554/UM565 de Vemalis; o T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. y cols. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284(1): 162) y T2585.

Otros posibles inhibidores de PDE4 e inhibidores mixtos de PDE3/PDE4 incluyen los listados en el documento WO01/13953.

Ensayos de unión al rolipram y fosfodiesterasa

Procedimiento de ensayo 1A

Se determinó que la PDE4 y hrPDE (PDE4 humana recombinante) aisladas de monocitos humanos existían principalmente en la forma de afinidad baja. Por tanto, la actividad de los compuestos de ensayo contra la forma de afinidad baja de PDE4 puede evaluarse utilizando ensayos convencionales para la actividad catalítica de PDE4, empleando 1 μ M de [³H]AMPc como un sustrato (Torphy y cols., J. of Biol. Chem., vol. 267, n.º: 3, pp. 1798-1804, 1992).

Se utilizaron sobrenadantes procedentes de una centrifugación a alta velocidad de cerebro de rata como fuente de proteínas y se prepararon ambos enantiómeros de [³H]-rolipram hasta una actividad específica de 25,6 Ci/mmol. Se modificaron las condiciones de ensayo convencionales a partir del procedimiento publicado para que fueran idénticas a las condiciones de ensayo de PDE, salvo por el último AMPc: Tris HCl 50 mM (pH 7,5), MgCl₂ 5 mM, 5'-AMP 50 μ M y 1 nM de [³H]-rolipram (Torphy y cols., J. of Biol. Chem., vol. 267, n.º: 3, pp. 1798-1804, 1992). El ensayo se llevó a cabo durante 1 hora a 30°C. La reacción se terminó y el ligando unido se separó del ligando libre utilizando un recolector de células Brandel. Se ensayó la competencia por el sitio de unión de afinidad alta según condiciones que son idénticas a las empleadas para medir la actividad PDE de afinidad baja, salvo en que no estaba presente [³H]-AMPc.

Procedimiento de ensayo 1B

Medida de la actividad fosfodiesterasa

Se ensayó la actividad PDE utilizando un ensayo enzimático de [³H]AMPc SPA o [³H]GMPc SPA según lo descrito por el fabricante (Amersham Life Sciences). Las reacciones se realizaron en placas de 96 pocillos a temperatura ambiente, en 0,1 ml de tampón de reacción que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, [³H]AMPc o [³H]GMPc (aproximadamente 2000 dpm/pmol), enzima y diversas concentraciones de los inhibidores. Se dejó que el ensayo se desarrollase durante 1 hora y se terminó añadiendo 50 μ l de perlas de silicato de itrio SPA en presencia de sulfato de cinc. Las placas se agitaron y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 20 min. Se evaluó la formación de producto radiomarcado mediante espectrometría de centelleo.

Ensayo de unión al [³H]R-rolipram

El ensayo de unión al [³H]R-rolipram se realizó mediante la modificación del procedimiento de Schneider y colaboradores, véase Nicholson, y cols., Trends Pharmacol. Sci., vol. 12, pp. 19-27 (1991) y McHale y cols., Mol. Pharmacol., vol. 39, 109-113 (1991). R-rolipram se une al sitio catalítico de PDE4, véase Torphy y cols., Mol. Pharmacol., vol. 39, pp. 376-384 (1991). Por consiguiente, la competencia por la unión al [³H]R-rolipram proporciona una confirmación independiente de las potencias inhibitoras de PDE4 de los competidores no marcados. El ensayo se realizó a 30°C durante 1 hora en 0,5 µl de tampón que contenía (concentraciones finales): Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, seroalbúmina bovina al 0,05%, 2 nM de [³H]R-rolipram (5,7 x 10⁴ dpm/pmol) y diversas concentraciones de inhibidores no radiomarcados. La reacción se detuvo mediante la adición de 2,5 ml de tampón de reacción enfriado en hielo (sin [³H]R-rolipram) y una filtración rápida al vacío (recolector de células Brandel) a través de filtros Whatman GF/B que se habían empapado de polietilenimina al 0,3%. Los filtros se lavaron con 7,5 ml más de tampón frío, se secaron y se contaron mediante espectrometría de centelleo líquida.

Los agentes anticolinérgicos adecuados son aquellos compuestos que actúan como antagonistas en el receptor muscarínico, en particular aquellos compuestos que son antagonistas de los receptores M₁ y M₂. Los compuestos ejemplares incluyen los alcaloides de las plantas de belladona, como por ejemplo atropina, escopolamina, homatropina, hiosciamina; estos compuestos normalmente se administran como una sal, porque son aminas terciarias. Estos fármacos, en particular las formas de sales, pueden adquirirse con facilidad a partir de una serie de fuentes comerciales, o pueden fabricarse o prepararse a partir de datos de la bibliografía, es decir:

Atropina -CAS-51-55-8 o CAS-51-48-1 (forma anhidra), sulfato de atropina -CAS-5908-99-6; óxido de atropina -CAS-4438-22-6, o su sal de HCl -CAS-4574-60-1 y nitrato de metilatropina -CAS-52-88-0.

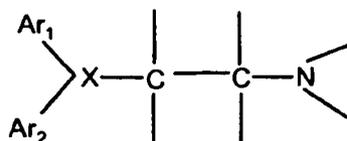
Homatropina -CAS-87-00-3, sal bromhidrato -CAS-51-56-9, sal de bromuro de metilo -CAS-80-49-9.

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

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

Los anticolinérgicos preferidos incluyen ipratropio (por ejemplo, como el bromuro), comercializado con el nombre de Atrovent, oxitropio (por ejemplo, como el bromuro) y tiotropio (por ejemplo, como el bromuro) (CAS-139404-48-1). También son de interés: metantelina (CAS-53-46-3), bromuro de propantelina (CAS-50-34-9), bromuro de metilo de anisotropina o Valpin 50 (CAS-80-50-2), bromuro de clidinio (Quarzan, CAS-3485-62-9), copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida (CAS-71-81-8), bromuro de mepenzolato (patente de EEUU 2.918.408), cloruro de tridihexetilo (Pathilone, CAS-4310-35-4) y metilsulfato de hexociclo (Tral, CAS-115-63-9). Véanse también clorhidrato de ciclopentolato (CAS-5870-29-1), tropicamida (CAS-1508-75-4), clorhidrato de trihexifenidilo (CAS-144-11-6), pirenzepina (CAS-29868-97-1), telenzepina (CAS-80880-90-9), AFDX116, o metoctramina y los compuestos descritos en el documento WO01/04118, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia.

Las antihistaminas adecuadas (también denominadas antagonistas del receptor H₁) incluyen uno o más de los numerosos antagonistas conocidos que inhiben a los receptores H₁ y que son seguros para su uso en seres humanos. Todos son inhibidores reversibles y competitivos de la interacción de la histamina con los receptores H₁. La mayoría de estos inhibidores, en su mayor parte antagonistas de primera generación, tienen una estructura de núcleo, que puede representarse mediante la siguiente fórmula:



Esta estructura generalizada representa tres tipos de antihistaminas disponibles en general: etanolaminas, etilendiaminas y alquilaminas. Además, otras antihistaminas de primera generación incluyen aquellas que pueden caracterizarse como basadas en piperazina y fenotiazinas. Los antagonistas de segunda generación, que son no sedantes, tienen una relación similar de estructura-actividad porque mantienen el grupo etileno del núcleo (las alquilaminas) o imitan el grupo de amina terciaria con piperazina o piperidina. Los ejemplos de antagonistas son los siguientes:

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

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

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

El clorhidrato de azelastina es aún otro antagonista del receptor H₁ que puede utilizarse en combinación con un inhibidor de PDE4.

Los ejemplos de antihistaminas preferidas incluyen metapirileno y loratadina.

10 La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una formulación de inhalación que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un inhibidor de PDE4.

La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una formulación de inhalación que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un corticosteroide.

15 La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una formulación de inhalación que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un anticolinérgico.

20 La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una formulación de inhalación que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un inhibidor de PDE4 y un corticosteroide.

La invención proporciona así, en un aspecto adicional, una formulación de inhalación que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I), una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un anticolinérgico y un inhibidor de PDE4.

25 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse bien de forma secuencial o bien de forma simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los expertos en la técnica apreciarán con facilidad las dosis apropiadas de los agentes terapéuticos conocidos.

En lo sucesivo, la expresión "principio activo" significa un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para inhalación (incluyendo polvos o nieblas de partículas finas que pueden generarse mediante diversos tipos de aerosoles presurizados, nebulizadores o insufladores dosimétricos). Las formulaciones pueden presentarse de forma conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualesquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y después, si es necesario, dando forma al producto para producir la formulación deseada.

35 Las composiciones de polvos secos para administración tópica al pulmón por inhalación pueden, por ejemplo, presentarse en cápsulas y cartuchos de por ejemplo gelatina, o en blísters de por ejemplo papel de aluminio plastificado, para su uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen en general una mezcla de polvos para la inhalación del compuesto de la invención y una base de polvos adecuada (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de la lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener, en general, entre 20 µg-10 mg del compuesto de fórmula (I), opcionalmente en combinación con otro principio terapéuticamente activo. Como alternativa, las formulaciones de inhalación de la invención pueden presentarse sin excipientes. El envasado de la formulación puede ser adecuado para la administración de una dosis unitaria o de
40 dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la formulación puede estar predosificada (por ejemplo, como en Diskus, véase el documento GB 2242134, o Diskhaler, véanse los documentos GB 2178965, 2129691 y 2169265) o puede dosificarse durante el uso (por ejemplo, como en Turbuhaler, véase el documento EP 69715). Un ejemplo de un dispositivo de dosis unitaria es Rotahaler (véase el documento GB 2064336). El dispositivo de inhalación Diskus comprende una tira alargada formada a partir de una lámina de base que tiene
45 una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud y una lámina de tapa sellada a ella de forma hermética pero que se puede desprender para definir una pluralidad de depósitos, teniendo cada depósito en su interior una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (I), preferiblemente combinado con
50

lactosa. Preferiblemente, la tira es lo suficientemente flexible como para poder enrollarla. La lámina de tapa y la lámina de base preferiblemente tendrán porciones finales conductoras que no están selladas entre sí y al menos una de dichas porciones finales conductoras está construida para poder unirse a un medio de enrollado. Además, preferiblemente el sello hermético entre las láminas de base y de tapa se extiende a lo largo de su anchura completa. La lámina de tapa puede desprenderse preferiblemente de la lámina de base en una dirección longitudinal desde un primer extremo de dicha lámina de base.

Las composiciones de pulverización para la administración tópica al pulmón mediante inhalación pueden formularse, por ejemplo como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles administrados desde envases presurizados, tales como un inhalador dosimétrico, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las composiciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden ser bien una suspensión o bien una solución y contienen en general el compuesto de fórmula (I) opcionalmente en combinación con otro principio terapéuticamente activo y un propelente adecuado tal como un fluorocarbono o un clorofluorocarbono que contenga hidrógeno o sus mezclas, 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 puede utilizarse dióxido de carbono u otro gas adecuado como propelente. La composición en aerosol puede estar exenta de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulaciones adicionales muy conocidos en la técnica tales como tensioactivos por ejemplo ácido oleico o lecitina y codisolventes por ejemplo etanol. Las formulaciones presurizadas se mantendrán en general dentro de un bote (por ejemplo, una lata de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y ajustada a un actuador que tiene una boquilla.

Los medicamentos para la administración mediante inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partícula controlado. El tamaño de partícula óptimo para la inhalación hacia el sistema bronquial es normalmente de 1-10 μm , preferiblemente de 2-5 μm . Las partículas que tienen un tamaño mayor que 20 μm son en general demasiado grandes para alcanzar las vías respiratorias pequeñas cuando se inhalan. Para lograr estos tamaños de partículas las partículas del principio activo según se producen pueden reducirse en tamaño mediante medios convencionales por ejemplo mediante micronización. La fracción deseada puede separarse mediante clasificación aérea o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas. Cuando se emplea un excipiente tal como lactosa, en general, el tamaño de partícula del excipiente será mucho mayor que el medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es la lactosa estará presente típicamente como lactosa triturada, en la que no más del 85% de las partículas de lactosa tendrán un MMD de 60-90 μm y no menos del 15% tendrá un MMD menor que 15 μm .

Los pulverizados intranasales pueden formularse con vehículos acuosos o no acuosos con la adición de agentes, tales como agentes espesantes, sales tamponantes o ácidos o bases para ajustar el pH, agentes para ajustar la isotonicidad o antioxidantes.

Las soluciones para la inhalación mediante nebulización pueden formularse con un vehículo acuoso con la adición de agentes, tales como ácidos o bases, sales tamponantes, agentes para ajustar la isotonicidad o antimicrobianos. Pueden esterilizarse mediante filtración o calentamiento en un autoclave, o pueden presentarse como un producto no estéril.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se indicó anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

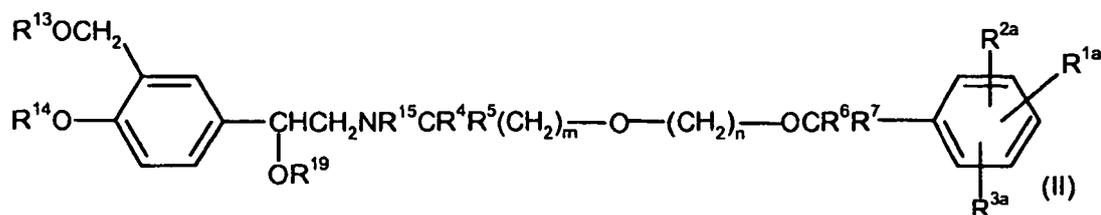
Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados de forma concreta anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

Un compuesto de fórmula (I) o una sal o un solvato del mismo se pueden preparar usando un procedimiento como se describe más adelante seguido donde sea necesario o deseado, por una o más de las siguientes etapas en cualquier orden:

- (i) eliminación opcional de cualesquiera grupos protectores;
- (ii) separación opcional de un enantiómero o un diastereoisómero de una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros;
- (iii) conversión opcional del producto en su correspondiente sal o solvato;
- (iv) conversión opcional de un grupo R^{1a} , R^{2a} y/o R^{3a} en un grupo R^1 , R^2 y/o R^3 , respectivamente.

En un procedimiento general (A), un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse mediante la desprotección de un

intermedio protegido, por ejemplo, de fórmula (II):



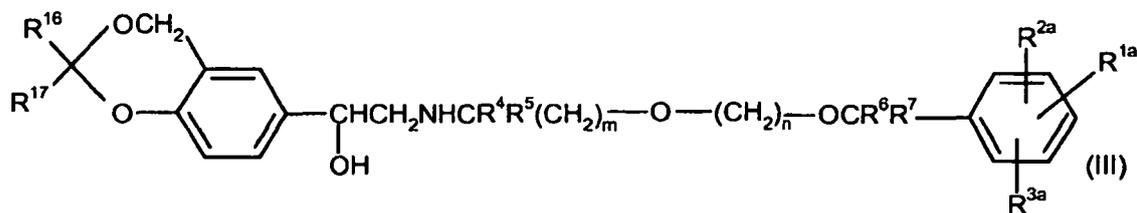
o sal o solvato del mismo, en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m y n son según se definió para el compuesto de fórmula (I) y R^{1a}, R^{2a} y R^{3a} son cada uno independientemente bien los mismos que R¹, R² y R³, respectivamente, según se definió para el compuesto de fórmula (I) o bien un precursor para dicho grupo R¹, R² o R³ y R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo protector con la condición de que al menos uno de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ sea un grupo protector y R¹⁹ sea hidrógeno o un grupo protector.

Los grupos protectores adecuados pueden ser cualquier grupo protector convencional tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, 3ª edición (John Wiley & Sons, 1999). Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados representados por R¹³ y R¹⁴ son ésteres, tales como éster acetato, grupos aralquilo, tales como bencilo, difenilmetilo o trifenilmetilo y tetrahidropiranilo. Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados representados por R¹⁵ incluyen bencilo, α-metilbencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y grupos acilo, tales como tricloroacetilo o trifluoroacetilo.

Como apreciarán los expertos en la técnica, el uso de tales grupos protectores puede incluir la protección ortogonal de grupos en los compuestos de fórmula (II) para facilitar la eliminación selectiva de un grupo en presencia de otro, permitiendo así la funcionalización selectiva de una única función amino o hidroxilo. Por ejemplo, el grupo -CH(OH) puede protegerse ortogonalmente como CHOR¹⁹ utilizando, por ejemplo, un grupo trialkilsililo, tal como trietilsililo. Una persona experta en la técnica también apreciará otras estrategias de protección ortogonal, disponibles por medios convencionales, según se describe en Theodora W. Greene (véase anteriormente).

La desprotección para producir un compuesto de fórmula (I) puede realizarse utilizando técnicas convencionales. Para las personas expertas en la técnica será evidente que el procedimiento de desprotección empleado no debe romper el resto -OCR⁶R⁷.

Cuando R¹³ y/o R¹⁴ sea tetrahidropiranilo, este puede escindirarse mediante hidrólisis según condiciones ácidas, por ejemplo, utilizando ácido acético acuoso. Los grupos acilo representados por R¹⁵ pueden eliminarse mediante hidrólisis, por ejemplo con una base, tal como hidróxido de sodio, o un grupo tal como tricloroetoxicarbonilo puede eliminarse mediante reducción, por ejemplo, con cinc y ácido acético. Otros procedimientos de desprotección pueden encontrarse en Theodora W. Greene (véase anteriormente). En una realización particular del anterior procedimiento, R¹³ y R¹⁴ pueden representar juntos un grupo protector como en el compuesto de fórmula (III):



o una sal o solvato del mismo, en la que R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, m y n son según se definieron para el compuesto de fórmula (I) y R^{1a}, R^{2a} y R^{3a} son cada uno independientemente bien los mismos que R¹, R² y R³, respectivamente según se definieron para el compuesto de fórmula (I) o bien un precursor para dicho grupo R¹, R² o R³,

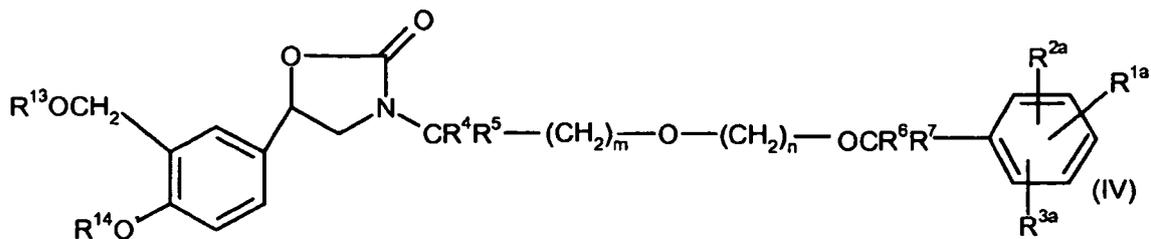
R¹⁶ y R¹⁷ están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo. En un aspecto preferido, ambos R¹⁶ y R¹⁷ son metilo.

Un grupo precursor adecuado R^{1a}, R^{2a} y/o R^{3a} en los compuestos de fórmulas (II) y (III) sería un grupo que se puede convertir en el grupo deseado R¹, R² y/o R³, antes, después o al mismo tiempo que la eliminación de los grupos protectores R¹³, R¹⁴ y/o R¹⁵. Por ejemplo, R^{1a}, R^{2a} y/o R^{3a} pueden ser de forma adecuada una versión protegida de un grupo R¹, R² y R³, respectivamente, de forma que la eliminación del grupo protector produce el grupo deseado R¹, R² o R³. Los grupos protectores preferidos en R^{1a}, R^{2a} y/o R^{3a} son aquellos que pueden

eliminarse según las condiciones usadas para la eliminación de los grupos protectores R^{13} , R^{14} y/o R^{15} .

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

Los compuestos de fórmulas (II) y (III), en las que R^{15} es hidrógeno pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (IV):



o una sal o un solvato del mismo, en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} , m y n son según se definió para el compuesto de fórmula (II) o (III) y R^{1a} , R^{2a} y R^{3a} son cada uno independientemente los mismos que R^1 , R^2 y R^3 , respectivamente, según se definió para el compuesto de fórmula (II) o (III), o un precursor para dicho grupo R^1 , R^2 o R^3 .

Un grupo precursor adecuado R^{1a} , R^{2a} y/o R^{3a} en el compuesto de fórmula (IV) sería un grupo que puede convertirse en el grupo deseado R^1 , R^2 y/o R^3 . De forma adecuada, tales conversiones se realizaron utilizando procedimientos convencionales que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando R^1 debe ser $-NR^8SO_2R^9$, un grupo precursor adecuado R^{1a} en el compuesto de fórmula (IV) tendría la amina $-NHR^8$ en lugar del sustituyente R^1 , de forma que el sustituyente deseado R^1 puede estar formado mediante la reacción con el cloruro de sulfonilo apropiado (es decir R^9SO_2Cl) antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I).

Como un segundo ejemplo, cuando R^1 debe ser $-NR^8C(O)NHR^9$, un grupo precursor adecuado R^{1a} en el compuesto de fórmula (IV) tendría la amina $-NHR^8$ en lugar del sustituyente R^1 , de forma que el sustituyente deseado R^1 pueda formarse mediante la reacción con el isocianato apropiado (es decir, R^9NCO) antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I). Como alternativa, donde R^1 debe ser $-NHC(O)NHR^9$, un grupo precursor adecuado R^{1a} en el compuesto de fórmula (IV) tendría $-NO_2$ en lugar del sustituyente R^1 que puede reducirse para formar la correspondiente amina primaria antes de la reacción con el isocianato R^9NCO , como se describió anteriormente para formar el sustituyente de urea deseado R^1 . La reducción del grupo $-NO_2$ puede efectuarse mediante cualquier procedimiento adecuado tal como hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo, paladio/carbón u óxido de platino, o mediante la reacción con amalgama de aluminio en tetrahidrofurano, o con cinc en una solución de cloruro de amonio. Como un ejemplo adicional, donde R^1 debe ser $-NR^8C(O)R^9$, un grupo precursor adecuado R^{1a} en el compuesto de fórmula (IV) tendría la amina $-NHR^8$ en lugar del sustituyente R^1 , de forma que el sustituyente deseado R^1 pueda formarse mediante la reacción con el cloruro de acilo apropiado (es decir, $R^9C(O)Cl$) antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I).

Como un ejemplo adicional, cuando R^1 debe ser $-NR^8C(O)OR^9$, un grupo precursor adecuado R^{1a} en el compuesto de fórmula (IV) tendría la amina $-NHR^8$ en lugar del sustituyente R^1 , de forma que el sustituyente deseado R^1 pueda formarse mediante la reacción con el cloroformiato apropiado (es decir, $R^9OC(O)Cl$) antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I).

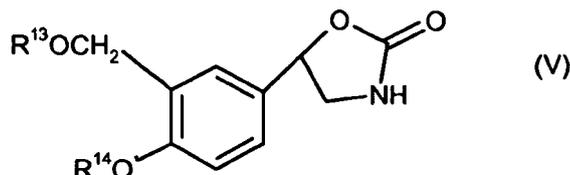
Como alternativa, cuando R^1 debe ser un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo precursor adecuado R^{1a} en el compuesto de fórmula (IV) tendría un sustituyente halógeno, por ejemplo, yodo, en lugar del sustituyente R^1 , de forma que el sustituyente deseado R^1 pueda formarse mediante la reacción con bis(pinacolato) de diboro seguida de la reacción con el grupo haloarilo opcionalmente sustituido apropiado, antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I). Como alternativa, cuando R^1 debe ser un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo precursor adecuado R^{1a} en el compuesto de fórmula (IV) tendría un sustituyente halógeno, por ejemplo, yodo, en lugar del sustituyente R^1 , de forma que el sustituyente deseado R^1 pueda formarse mediante la reacción con el ácido arilborónico opcionalmente sustituido apropiado, por ejemplo un ácido fenilborónico opcionalmente sustituido, antes de la desprotección para formar el compuesto de fórmula (I).

Como alternativa, R^{1a} , R^{2a} y/o R^{3a} pueden ser de forma adecuada una versión protegida de un grupo R^1 , R^2 y R^3 , respectivamente, de forma que la eliminación del grupo protector da el grupo deseado R^1 , R^2 o R^3 . Los grupos protectores preferidos en R^{1a} , R^{2a} y/o R^{3a} son los que pueden eliminarse según las condiciones utilizadas para la

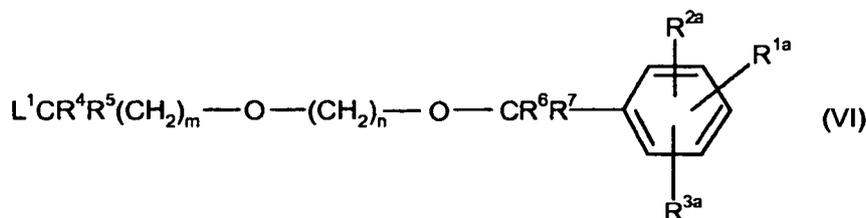
eliminación de los grupos protectores R^{13} y R^{14} , o según las condiciones utilizadas para la conversión del compuesto de fórmula (IV) al compuesto de fórmulas (II) o (III). Por ejemplo, un grupo -NH- en el grupo deseado R^1 , R^2 o R^3 puede protegerse mediante un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo o un grupo terc-butoxicarbonilo.

- 5 La conversión de un compuesto de fórmula (IV) en un compuesto de fórmula (II) o (III) puede realizarse mediante el tratamiento con una base, por ejemplo una base no acuosa, tal como trimetilsilanoato de potasio, o una base acuosa, tal como hidróxido de sodio acuoso, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse según un primer procedimiento (a) mediante el acoplamiento del correspondiente compuesto de fórmula (V):



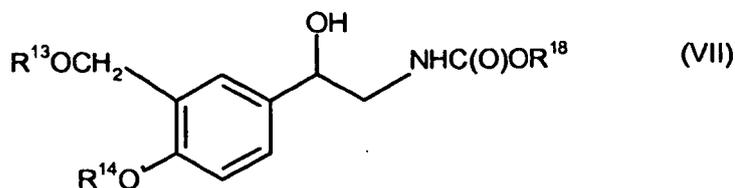
- 10 o una sal o un solvato del mismo, en la que R^{13} y R^{14} son según se definieron para el compuesto de fórmula (IV), con un compuesto de fórmula (VI):



- 15 en la que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m y n son según se definieron para el compuesto de fórmula (IV) y L^1 es un grupo saliente, por ejemplo un grupo halógeno (de forma típica bromo o yodo) o un sulfonato, tal como un sulfonato de alquilo (de forma típica metanosulfonato), un arilsulfonato (de forma típica toluensulfonato) o un sulfonato de haloalquilo (de forma típica trifluorometanosulfonato).

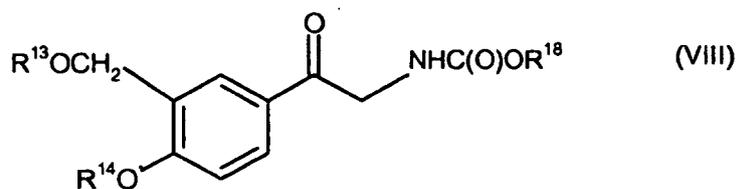
- 20 El acoplamiento de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) puede realizarse en presencia de una base, tal como un hidruro metálico, por ejemplo hidruro de sodio, un alcóxido, tal como t-butóxido de potasio, o una base inorgánica, tal como carbonato de cesio, en un disolvente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse mediante el cierre del anillo de un compuesto de fórmula (VII):



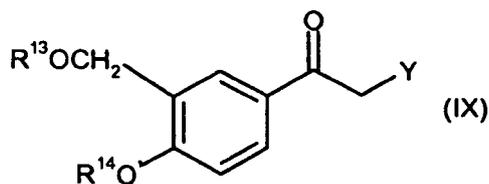
- 25 en la que R^{13} y R^{14} son según se definieron para el compuesto de fórmula (V) y R^{18} es alquilo C_{1-6} , por ejemplo terc-butilo, o arilo, por ejemplo fenilo. El cierre del anillo puede realizarse mediante el tratamiento con una base, tal como un hidruro metálico, por ejemplo hidruro de sodio, en presencia de un disolvente aprótico, por ejemplo dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de la correspondiente cetona de fórmula (VIII):



en la que R^{13} , R^{14} y R^{18} son según se definieron para el compuesto de fórmula (VII), mediante la reducción por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo mediante el tratamiento con borano, en presencia de un catalizador quiral, tal como CBS-oxazaborolidina, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano.

- 5 El compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir del correspondiente haluro de fórmula (IX):

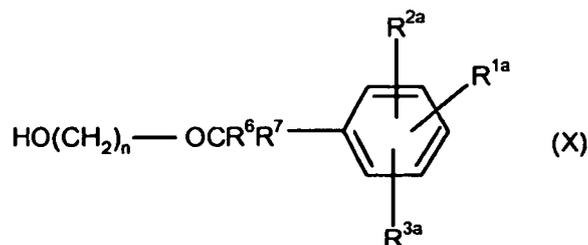


en la que R^{13} y R^{14} son según se definieron para el compuesto de fórmula (VIII) e Y es un grupo halógeno, de forma adecuada bromo.

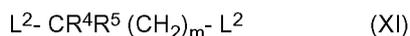
- 10 La conversión de un compuesto de fórmula (IX) en un compuesto de fórmula (VIII) puede realizarse mediante una reacción con la amina protegida $\text{HN}(\text{COOR}^{18})_2$, en la que R^{18} es según se definió para el compuesto de fórmula (VIII), en presencia de una base inorgánica tal como carbonato de cesio, seguida de la eliminación selectiva de uno de los grupos COOR^{18} , por ejemplo mediante el tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético.

- 15 Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto que tenga sustituyentes hidroximetilo e hidroxilo libres, mediante la formación de los grupos protegidos $R^{13}\text{OCH}_2$ - y $R^{14}\text{O}$ -, en los que R^{13} y R^{14} son según se definieron para el compuesto de fórmula (IX). Estos procedimientos se describen en el documento DE 3513885 (Glaxo).

Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (X):



- 20 en la que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 , R^7 y n son según se definieron para el compuesto de fórmula (VI), con un compuesto de fórmula (XI):



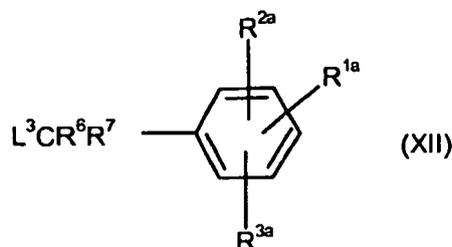
en la que R^4 , R^5 y m son según se definieron para el compuesto de fórmula (VI) y L^2 es un grupo saliente, tal como halógeno (de forma típica bromo).

- 25 El acoplamiento de los compuestos (X) y (XI) puede realizarse en presencia de una base, tal como un hidruro metálico, por ejemplo hidruro de sodio, o una base inorgánica tal como carbonato de cesio, en un disolvente aprótico, por ejemplo dimetilformamida. Como alternativa, el acoplamiento de los compuestos (X) y (XI) puede realizarse según condiciones de transferencia de fase, de forma adecuada en un exceso de álcali acuoso, tal como hidróxido de sodio acuoso al 50%, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como una sal de tetrabutilamonio, por ejemplo bromuro de tetrabutilamonio.

- 30 Los compuestos de fórmula (XI) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos

bien conocidos para la persona experta en la técnica.

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse mediante el acoplamiento del correspondiente compuesto de fórmula (XII):

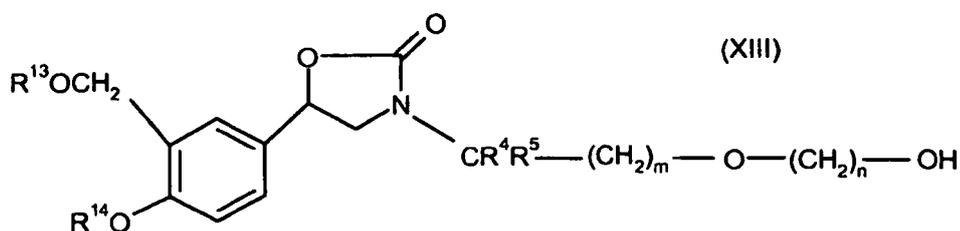


- 5 en la que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁶ y R⁷ son según se definieron para el compuesto de fórmula (X) y L³ es un grupo saliente, tal como halógeno (de forma típica bromo);

con el compuesto de dihidroxi de fórmula HO(CH₂)_nOH, en la que n es según se definió para el compuesto de fórmula (X). El acoplamiento de un compuesto de fórmula (XII) con el compuesto de dihidroxi puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de los compuestos (X) y (XI).

- 10 Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos muy conocidos por los expertos en la técnica.

De acuerdo con un procedimiento alternativo (b), un compuesto de fórmula (IV) según se definió anteriormente puede prepararse mediante el acoplamiento del correspondiente compuesto de fórmula (XIII):



- 15 en la que R⁴, R⁵, R¹³, R¹⁴, m y n son según se definieron para el compuesto deseado de fórmula (IV), con el correspondiente compuesto de fórmula (XII) como se describió anteriormente en el que R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁶ y R⁷ son según se definieron para el compuesto de fórmula (IV) y L³ es un grupo saliente tal como halógeno (de forma típica bromo). Este acoplamiento puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de los compuestos (X) y (XI).

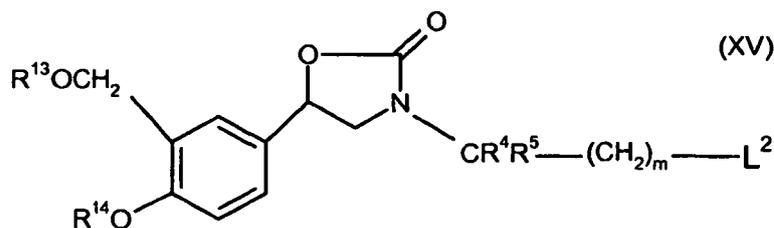
- 20 Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante el acoplamiento del correspondiente compuesto de fórmula (V), según se definió anteriormente, en la que R¹³ y R¹⁴ son según se definieron para el compuesto deseado de fórmula (XIII), con el correspondiente compuesto de fórmula (XIV):



- 25 o un derivado protegido del mismo, en la que R⁴, R⁵ y m son según se definieron para el compuesto deseado de fórmula (XIII) y L⁴ es un grupo saliente, tal como halógeno (de forma típica bromo). El acoplamiento de los compuestos de fórmulas (V) y (XIV) puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de los compuestos de fórmulas (X) y (XI).

- 30 Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula (XI), según se definieron anteriormente, con el compuesto de dihidroxi de fórmula HO(CH₂)_nOH, en la que n es según se definió para el compuesto deseado de fórmula (XIV), mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de los compuestos de fórmula (X) y (XI).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse mediante el acoplamiento del correspondiente compuesto de fórmula (XV):

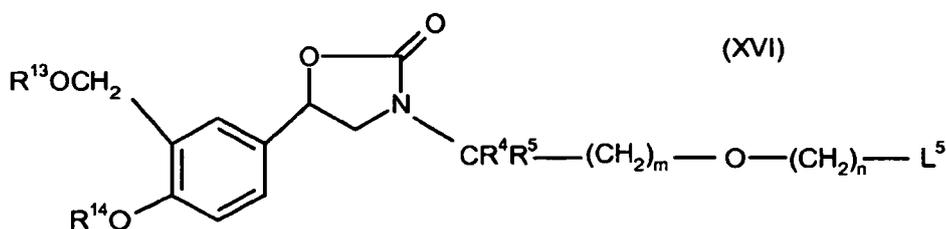


5 en la que R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 y m son según se definieron para el compuesto deseado de fórmula (XIII) y L^2 es un grupo saliente tal como halógeno (de forma típica bromo), seguido del acoplamiento del compuesto de fórmula (XV) con el compuesto de dihidroxi de fórmula $HO(CH_2)_nOH$, en la que n es según se definió para el compuesto deseado de fórmula (XII), mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de los compuestos de fórmula (X) y (XI).

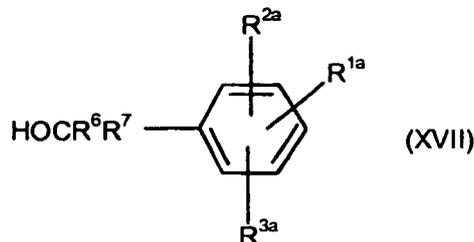
10 El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse mediante el acoplamiento del correspondiente compuesto de fórmula (V), según se definió previamente, en la que R^{13} y R^{14} son según se definieron para el compuesto deseado de fórmula (XIII), con el correspondiente compuesto de fórmula (XI) según se definió previamente, en la que R^4 , R^5 y m son según se definieron para el compuesto deseado de fórmula (XIII) y L^2 es un grupo saliente tal como halógeno (de forma típica bromo).

El acoplamiento de los compuestos de fórmulas (V) y (XI) puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de los compuestos de fórmulas (V) y (VI).

15 En un procedimiento alternativo adicional (c) los compuestos de fórmula (IV) según se definieron anteriormente se pueden preparar mediante el acoplamiento del correspondiente compuesto de fórmula (XVI):



20 en la que R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 y m son según se definieron para el compuesto de fórmula (IV) y L^5 es un grupo saliente, por ejemplo un sulfonato tal como un sulfonato de alquilo (de forma típica metanosulfonato), un arilsulfonato (de forma típica toluensulfonato) o un sulfonato de haloalquilo (de forma típica trifluorometanosulfonato), con un compuesto de fórmula (XVII):



en la que R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^6 y R^7 son según se definió para el compuesto de fórmula (IV).

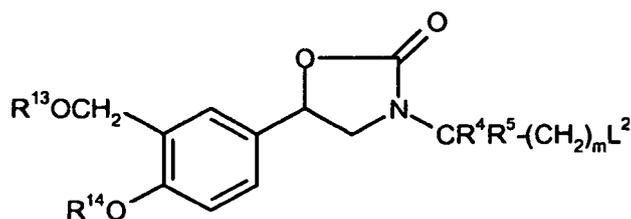
El acoplamiento de los compuestos de fórmulas (XVI) y (XVII) puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos para el acoplamiento de los compuestos de fórmulas (V) y (VI).

25 El compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse mediante la conversión del grupo hidroxilo en un compuesto de fórmula (XII) en un grupo saliente L^4 tal como un grupo metanosulfonato utilizando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo mediante la reacción con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada, por ejemplo $NEt^{(1)}_2$, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

Los compuestos de fórmula (XVII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

5 Durante la síntesis del compuesto de fórmula (XIII) puede usarse una química de protección apropiada, por ejemplo, los compuestos de fórmula (XIV) y el compuesto de dihidroxi de fórmula $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ pueden protegerse de forma que se mejore el rendimiento de los intermedios deseados. La persona experta en la técnica apreciará las estrategias de protección adecuadas y también pueden encontrarse en Theodora W. Greene (véase anteriormente). Así, por ejemplo, un grupo hidroxilo primario puede protegerse con un grupo trialquilsililo, tal como terc-butildimetilsililo o con un grupo bencilo.

10 En un procedimiento adicional (d), los compuestos de fórmula (IV), según se definieron anteriormente, pueden prepararse mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (XVIII):



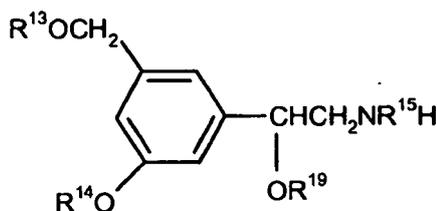
(XVIII)

en la que R^{13} , R^{14} , R^4 , R^5 y m son según se definieron para la fórmula (IV) y L^2 es según se definió para la fórmula (XI),

15 con un compuesto de fórmula (X), según se definió anteriormente. La reacción de los compuestos (XVIII) y (X) puede realizarse de una manera similar al acoplamiento de los compuestos (XI) y (X).

Los compuestos de fórmula (XVIII) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (XI) de una manera similar a la reacción de los compuestos (V) y (XIV).

En otro procedimiento general (B), un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse mediante la alquilación de una amina de fórmula (XIX):



(XIX)

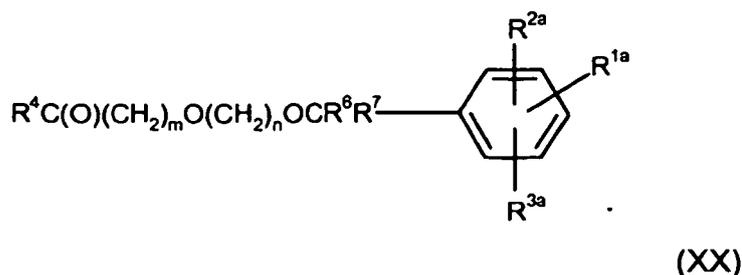
20 en la que R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{19} son según se definieron anteriormente en el presente documento,

con un compuesto de fórmula (VI), en la que L^1 representa un grupo saliente, tal como halógeno (de forma típica bromo), seguido de la eliminación de cualquier grupo protector presente mediante procedimientos convencionales, según se describió anteriormente para la desprotección de los compuestos de fórmula (II).

25 La reacción de los compuestos de fórmulas (XIX) y (VI) puede realizarse opcionalmente en presencia de una base orgánica, tal como trialquilamina, por ejemplo diisopropiletilamina y en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (XIX) se conocen en la técnica, por ejemplo el documento EP-A-0947498, o pueden prepararse fácilmente por una persona experta en la técnica.

30 En aún un procedimiento general adicional (C), un compuesto de fórmula (I) o (Ia) puede prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula (XIX), según se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula (XX):



en la que R⁴, R⁶, R⁷, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, m y n son según se definieron anteriormente;

según condiciones adecuadas para realizar la aminación reductora, por ejemplo en presencia de un agente reductor tal como borohidruro, de forma típica (triacetoxi)borohidruro de tetrametilamonio.

- 5 Un compuesto de fórmula (XX) puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo a partir de un compuesto de fórmula (VI), según se definió anteriormente en el presente documento por medio de una oxidación de Kornblum.

Se apreciará que en cualquiera de los procedimientos generales (A), (B) o (C), así como en los procedimientos de (a) a (d) para preparar los compuestos (IV) descritos anteriormente, el orden preciso de las etapas de síntesis mediante las que se introducen diversos grupos y restos en la molécula puede variarse. Esta dentro de la habilidad del profesional en la técnica asegurar que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se verán afectados por las posteriores transformaciones y reacciones y seleccionaran el orden de las etapas de síntesis en consecuencia. También se apreciará que en los procedimientos generales (B) y (C) pueden emplearse grupos protectores apropiados si resulta necesario y/o se desea y pueden eliminarse en cualquier etapa adecuada de la síntesis, por ejemplo en la última etapa, como se describe en el procedimiento general (A).

Los compuestos enantiómeros de la invención pueden obtenerse (i) mediante la separación de los componentes de la correspondiente mezcla racémica, por ejemplo mediante una cromatografía quiral en columna, procedimientos de resolución enzimática, o mediante la preparación y la separación de los diastereoisómeros adecuados, o (ii) mediante la síntesis directa a partir de los intermedios quirales apropiados por los procedimientos descritos en el presente documento.

La conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en la correspondiente sal puede realizarse, de forma conveniente, mediante una reacción con el ácido o la base apropiados. La conversión opcional de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en el correspondiente solvato puede realizarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

- 25 Para una mejor comprensión de la invención, se dan los siguientes ejemplos como ilustración.

Ejemplos de síntesis

A lo largo de los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

CLEM: cromatografía líquida-espectrometría de masas

EM: espectro de masas

- 30 TSP +ve: modo positivo del espectro de masas de termonebulización

SPE: extracción en fase sólida

XRPD: difracción de polvos de rayos X

TR: tiempo de retención

THF : tetrahidrofurano

- 35 DMF: N,N-dimetilformamida

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

MeOH: metanol

MIBK: metil isobutil cetona

PE: éter de petróleo 40°-60°

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

TLC: cromatografía en capa fina

5 Sat.: saturado

pe: punto de ebullición

ca : aproximadamente

h: hora(s)

min: minuto(s)

10 d: doblete

dd: doblete doble

s: singlete

sa: singlete ancho

Todas las temperaturas se dan en grados centígrados.

15 Amoníaco se refiere a amoníaco 0,880 (acuoso).

Gel de sílice se refiere a gel de sílice Merck 60 n.º de artículo 7734.

Gel de sílice ultrarrápido se refiere a gel de sílice Merck 60 n.º de artículo 9385.

Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice pre-empaquetados que contienen KP-Sil ensayados en un módulo de cromatografía ultrarrápida 12i.

20 Bond Elut son cartuchos pre-empaquetados utilizados en purificaciones paralelas, normalmente al vacío. Están disponibles en el mercado de Varian.

SCX se refiere a cartuchos pre-empaquetados de SPE que contienen una resina de intercambio iónico de ácido bencensulfónico.

25 La cromatografía preparativa en capa fina se realizó en gel de sílice, 20 x 20 cm, Whatman PK6F, 60A, espesor de 1 mm.

La CL se realizó en una columna Luna de 3 µm C18(2) (50 mm x 2 mm d.i.), eluyendo con ácido trifluoroacético al 0,05% v/v en agua (disolvente A) y ácido trifluoroacético al 0,05% v/v en acetonitrilo (disolvente B) usando el gradiente de elución de 0-8,0 min B al 0%-B al 95%, de 8,0-8,01 min B al 95%-B al 0%, con un caudal de 1 ml/min con una temperatura de la columna de 40°C.

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

35 La HPLC se realizó utilizando el mismo sistema cromatográfico que para la CLEM.

El análisis de XRPD mostrado en las figuras se realizó en un difractor de polvos Phillips X pert Prop, modelo PW3040/60, n.º de serie DY1379. El procedimiento se desarrolla de 2 a 45 grados de 2 theta con un tamaño de etapa de 0,02 grados de 2 theta y un tiempo de recolección de 2 segundos en cada etapa.

Ejemplo 1

40 **Síntesis de acetato de N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etoxi]metil]fenil}-N'-fenilurea**

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

Se añadió carbonato de cesio (70,4 g) a una suspensión agitada de 2-bromo-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanona (Glaxo, documento DE 3513885, 1985) (61,8 g) e iminodicarboxilato de di-t-butilo (47,15 g) en acetronitrilo (600 ml) en atmósfera de nitrógeno. Después de una agitación vigorosa a 21° durante 24 h la mezcla se diluyó con agua (aproximadamente 800 ml) y el producto se extrajo con éter dietílico (1 litro, después 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₂) y se concentraron hasta aproximadamente 400 ml. Los cristales blancos se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron dando el *compuesto del título* (24,4 g), δ (CDCl₃) 7,78 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 7,65 (1H, sa), 6,87 (1H, d, J 8 Hz), 4,97 (2H, s), 4,88 (2H, s), 1,56 (6H, s) y 1,48 (18H, s). Concentración adicional de las aguas madres dio producto adicional (13,8 g). Se obtuvo una tercera cosecha (7,1 g) mediante la cromatografía de las aguas madres en gel de sílice, evaporando el eluato apropiado y triturándolo con éter dietílico.

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

Se añadió ácido trifluoroacético (92 ml) a una solución agitada de 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilimidodicarbonato de di-(terc-butilo) (352,55 g) en diclorometano (3,6 litros) a 21° y la reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió una solución acuosa de NaOH (1,75 litros) y después de 10 min se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un aceite. Este se conservó sometido a un vacío elevado durante la noche y después se trituró con hexano:éter (3:1) dando el producto bruto (226,61 g). Este se purificó mediante recristalización en éter dietílico dando el *compuesto del título* (122,78 g). Se obtuvo más producto (61,5 g) a partir de las aguas madres mediante evaporación y cromatografía en un Biotage usando EtOAc al 15% en hexano. TR de CLEM = 3,37 min.

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

Una solución 2 M de borano-sulfuro de dimetilo en THF (28 ml) se añadió lentamente a una solución 1 M de (R)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazobol en tolueno (56 ml) a 0° en atmósfera de nitrógeno. Una solución de 2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (108,2 g) en THF (1,3 litros) se añadió lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 5° seguido de una solución 2 M de borano-sulfuro de dimetilo en THF (252 ml) a lo largo de 50 min. Después de 1 h se añadió HCl 2 M (170 ml) con enfriamiento y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada y salmuera y se secó (MgSO₄). La solución se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (800 g), eluyendo sucesivamente con hexano:EtOAc (4:1 después 3:1) dando el *compuesto del título* (93,3 g). TR de CLEM = 3,31 min.

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

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

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

Se trató parte a parte etilenglicol (2,00 g) en THF anhidro (60 ml) en atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 1,29 g) y la mezcla se agitó a 20°C durante 45 min. Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (4,86 g) y la mezcla se agitó a 20°C durante 45 min. Se añadió tampón fosfato (60 ml, pH 6,5) y la mezcla se agitó durante 20 min antes de extraer con éter (60 ml). La fase orgánica se lavó después con agua (60 ml) y salmuera (60 ml) antes de secar sobre Na₂SO₄, filtrar y eliminar el disolvente al vacío. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice. Una elución con EtOAc/ciclohexano 1:4, seguido de la evaporación del disolvente al vacío, dio el *compuesto del título* (3,82 g). TSP +ve 194 MNH₄⁺.

vi) 2-[[6-bromohexil]oxi]etoxi}(terc-butil)dimetilsilano

Se agitó 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etanol (1,82 g), 1,6-dibromohexano (7,56 g) y bromuro de tetrabutylamonio (0,067 g) en atmósfera de nitrógeno y se trató con hidróxido de sodio al 50% p/v (2 g en 4 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 20°C durante 5 días. Se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó y se secó sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. El disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice. Una elución con éter al 5%/ciclohexano, seguido de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (2,35 g). TR de CLEM = 4,32 min, ES +ve 339 (MH)⁺.

vii) (5R)-3-[6-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,83 g) en DMF (20 ml) se trató con hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0,20 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 30 min. Se añadió una solución de {2-[[6-bromohexil]oxi]etoxi}(terc-butil)dimetilsilano (1,47 g) en DMF (4 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 90 min. Se añadió tampón fosfato (20 ml, pH 6,5), antes de repartir entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice. Una elución con EtOAc-ciclohexano (1:1), seguida de una evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,84 g). TR de CLEM = 4,11 min, ES +ve 507 (MH)⁺.

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

Una solución de (5R)-3-[6-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,79 g) en THF (30 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio en gel de sílice (3,08 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 2,75 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante SPE en sílice. Elución con diclorometano, después con EtOAc, seguido de la evaporación del disolvente al vacío, dio el *compuesto del título* (0,56 g). TR de CLEM = 3,05 min, ES +ve 394 (MH)⁺.

ix) (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-[[3-nitrobencil]oxi]-etoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxietoxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,20 g) en DMF (5 ml) se trató con hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 0,030 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 15 min. Se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (0,11 g) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h adicionales. Se añadió tampón fosfato (20 ml, pH 6,5) y la mezcla se agitó durante 5 min antes de extraer con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La evaporación del disolvente dio el producto bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice. Una elución con EtOAc-ciclohexano (7:3), seguida de una evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,10 g). TR de CLEM = 3,61 min, ES +ve 529 (MH)⁺.

x) (5R)-3-(6-{2-[[3-aminobencil]oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-{2-[[3-nitrobencil]oxi]etoxi}hexil)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,10 g) en EtOH (3 ml) y EtOAc (3 ml) se hidrógeno durante 19,5 h sobre óxido de platino (0,020 g). La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice. Una elución con EtOAc-ciclohexano (8:2), seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,057 g). TR de CLEM = 3,43 min, ES +ve 499 (MH)⁺.

xi) N-(3-{[2-[[6-[[5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

Una solución de (5R)-3-(6-{2-[[3-aminobencil]oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,057 g) en diclorometano (2 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,020 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 2 h. Se añadió isopropanol (5 ml) desactivando el exceso de isocianato y la mezcla se agitó durante 30 min antes de dejarla en reposo durante 15 h. Los disolventes se eliminaron al vacío dando un residuo que se purificó mediante SPE. Una elución con un gradiente en etapas de eluyentes desde ciclohexano hasta ciclohexano-EtOAc (9:1) y hacia delante hasta EtOAc, seguido de una evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,062 g). TR de CLEM = 3,70 min, ES +ve 618 (MH)⁺.

xii) N-[3-{[2-[[6-[[2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino]-hexil]oxi]etoxi]metil}fenil]-N'-fenilurea

Se añadió trimetilsilanoato de potasio (0,056 g) a una solución de N-(3-{[2-[[6-[[5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea (0,061 g) en THF anhidro desgasificado (4 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 4 h, añadiendo más trimetilsilanoato de potasio (0,057 g) y calentando durante 2,5 h más, en cuyo momento la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió tampón fosfato (20 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. La evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,027 g). TR de CLEM = 2,80 min, ES +ve 592 (MH)⁺.

xiii) Acetato de N-{3-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea

Una solución de N-[3-((2-[(6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-fenilurea (0,025 g) en ácido acético (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 75 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de concentrar al vacío y de azeotropar con MeOH (2 x 10 ml) dio el *compuesto del título* (0,028 g). TR de CLEM = 2,50 min, ES +ve 552 (MH)⁺.

Ejemplo 2

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

i) [(2-[(6-bromohexil)oxi]etoxi)metil]benceno

Una solución de 2-(benciloxi)etanol (2,00 g) y bromuro de tetrabutilamonio (84 mg) en 1,6-dibromohexano (6,06 ml) se trató con una solución de hidróxido de sodio al 50% p/v (5,0 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 18 h a 20°C. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (40 ml). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con EtOAc-PE (1:9) dio el *compuesto del título* (2,87 g). TR de CLEM = 3,94 min, ES +ve 337 (MNa)⁺, 339 (MNa)⁺.

ii) 2-[(6-bromohexil)oxi]etanol

Una solución de [(2-[(6-bromohexil)oxi]etoxi)metil]benceno (1,5 g) en EtOAc (20 ml) y EtOH (20 ml) se hidrógeno sobre paladio al 10% sobre carbono (200 mg). Después de 2 h la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (1,05 g). TSP +ve 242 (MNH₄)⁺, 244 (MNH₄)⁺.

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

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,067 g) en DMF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 222 mg) y la mezcla se agitó a 20°C durante 15 min. Se añadió una solución de 2-[(6-bromohexil)oxi]etanol (1,157 g) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3,5 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 20 ml) y agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con MeOH-EtOAc (1:9) dio el *compuesto del título* (1,42 g). TR de CLEM = 2,90 min, ES +ve 394 (MH)⁺.

Ejemplo 3

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

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

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (5,00 g) y 1,6-dibromohexano (9,26 ml) en DMF (50 ml) a 0° en atmósfera de nitrógeno se trató en tres porciones iguales con hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 963 mg). La mezcla se agitó a 0° durante 30 min y después a 20° durante 2,5 h adicionales. Se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 50 ml) y agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 150 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con MeOH-diclorometano (1:4) dio el *compuesto del título* (7,10 g). TR de CLEM = 3,52 min, ES +ve 412 (MH)⁺, 414 (MH)⁺.

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

Una solución de etilenglicol (5,00 ml) en DMF (40 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0° se trató de forma discontinua con hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 1,292 g) y la mezcla se agitó a 0° durante 15 min. Se añadió una solución de (5R)-3-(6-bromohexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (7,40 g) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h después a 20° durante 3 h. Se añadieron una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 40 ml) y agua (160 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 150 ml), salmuera (50 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con MeOH-EtOAc

(1:9) dio el *compuesto del título* (4,10 g). TR de CLEM = 2,90 min, ES +ve 394 (MH)⁺.

Ejemplo 4

Síntesis de acetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

5 i) (5R)-3-(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-(2-hidroxi)etoxi]hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (200 mg) en DMF (4 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (26 mg, al 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 10 min. Se añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (122 mg) y la mezcla se agitó a 20°C durante 3 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (20 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice ultrarrápida con una columna de 20 mm de diámetro. Una elución con EtOAc-ciclohexano (1:1) dio el *compuesto del título* (155 mg). TR de CLEM = 3,97 min.

15 ii) (1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Una solución de (5R)-3-(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (140 mg) en THF (7 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con trimetilsilanolato de potasio (130 mg) y la mezcla se calentó (temperatura del baño de aceite 80°) con agitación durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 20° y se repartió entre una solución de tampón fosfato (20 ml, pH 6,5) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (130 mg). TR de CLEM = 3,00 min.

20 iii) Acetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

Una solución de (1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (130 mg) en ácido acético (2 ml) y agua (1 ml) se calentó (temperatura del baño de aceite 80°) con agitación durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 20° y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se azeotropó al vacío con MeOH (2 x 1 ml) dando el *compuesto del título* (135 mg). TR de CLEM = 2,57 min, ES +ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺, 490 (MH)⁺.

Ejemplo 5

Síntesis de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}urea

30 i) N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-[(6-((5R)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}urea

Una solución de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,202 g) en diclorometano (4 ml) se trató con isocianato de 4-bifenililo (0,126 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 19 h. Se añadió isopropanol (15 ml) desactivando el exceso de isocianato y la mezcla se agitó durante 2 h. Los disolventes se eliminaron al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con EtOAc/ciclohexano 6:4, seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,119 g). TR de CLEM = 4,09 min, ES +ve 694 (MH)⁺.

40 ii) N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-[(6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino}hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}urea

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (0,090 g) a una solución de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-[(6-((5R)-2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}urea (0,119 g) en THF de anhidro desoxigenado (4 ml) mientras se agita en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 65° durante 3 h, en cuyo momento la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió tampón fosfato (25 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano:EtOH:amoníaco 150:8:1, seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,092 g). TR de CLEM = 3,16 min, ES +ve 668 (MH)⁺.

45 iii) Acetato de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}urea

Una solución de N-(1,1'-bifenil-4-il)-N'-{3-[(2-[(6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-

hidroxietil]amino}hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea (0,089 g) en ácido acético (4 ml) y agua (2 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de concentrar al vacío y azeotropar con MeOH (2 x 10 ml) dando el *compuesto del título* (0,097 g). TR de CLEM = 3,08 min, ES +ve 628 (MH)⁺.

5 Ejemplo 6

Síntesis de N-ciclohexil-N'-{3-[[2-[[6-[[2R]-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea

i) N-ciclohexil-N'-{3-[[2-[[6-[[5R]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea

10 Una solución de (5R)-3-(6-{2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi}hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,209 g) en diclorometano (4 ml) se trató con isocianato de ciclohexilo (0,075 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20°C durante 3 h. En este momento se añadió isocianato de ciclohexilo adicional (0,150 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 65 h adicionales. Se añadió isopropanol (15 ml) desactivando el exceso de isocianato y la mezcla se agitó durante 3 h. Los disolventes se eliminaron al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con EtOAc/ciclohexano 6:4, seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,212 g). TR de CLEM = 3,77 min, ES +ve 624 (MH)⁺.

ii) N-ciclohexil-N'-{3-[[2-[[6-[[2R]-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea

20 Se añadió trimetilsilanoato de potasio (0,177 g) a una solución de N-ciclohexil-N'-{3-[[2-[[6-[[5R]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea (0,207 g) en THF anhidro desoxigenado (6 ml) mientras se agitaba en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante 4,5 h, en cuyo momento la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió tampón fosfato (25 ml, pH 6,5) y la mezcla se dejó agitar durante 10 min antes de extraer con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ antes de filtrar. La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano:EtOH:amoníaco 150:8:1 dio el *compuesto del título* (0,138 g). TR de CLEM = 2,87 min, ES +ve 598 (MH)⁺.

iii) Triacetato de N-ciclohexil-N'-{3-[[2-[[6-[[2R]-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea

30 Una solución de N-ciclohexil-N'-{3-[[2-[[6-[[2R]-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea (0,138 g) en ácido acético (4 ml) y agua (1 ml) se agitaron en atmósfera de nitrógeno a 70°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de concentrar al vacío y azeotropar con MeOH (3 x 10 ml) dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano:EtOH:amoníaco 50:8:1, seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,126 g). TR de CLEM = 2,65 min, ES +ve 558 (MH)⁺.

35 Los siguientes ejemplos 7 a 9 y 11 a 20 se prepararon de forma similar:

Ejemplo 7

Acetato de 4-[[1R]-2-[[6-[[2-(benciloxi)etoxi]hexil]amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol

TR de CLEM = 2,47 min, ES +ve 418 (MH)⁺.

Ejemplo 8

40 **4-[[2-[[6-[[2R]-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino]hexil]-oxi]etoxi]metil]bencensulfonamida**

TR de CLEM = 2,18 min, ES +ve 497 (MH)⁺.

Ejemplo 9

Acetato de 4-[[1R]-1-hidroxi-2-[[6-[[2-[[4-yodobencil]oxi]etoxi]hexil]amino]etil]-2-(hidroximetil)fenol

45 TR de CLEM = 2,64 min, ES +ve 544 (MH)⁺.

Ejemplo 10

Acetato de 3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi]etoxi]metil]bencensulfonamida**i) 3-(hidroximetil)-N,N-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida**

Una solución de 3-(hidroximetil)bencensulfonamida (670 mg) en DMF (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (315 mg, al 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 15 min. La mezcla se trató después con cloruro de 1-(trimetilsilil)etoximetilo (1,27 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 1 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (50 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (columna de 40 mm de diámetro). Una elución con EtOAc-ciclohexano (3:7) dio el *compuesto del título* (985 mg). TR de CLEM = 3,84 min.

ii) 3-[[2-[[6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metil]-N,N-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida

Una solución de 3-(hidroximetil)-N,N-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencensulfonamida (512 mg) en DMF (4 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (1,295 g, al 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 30 min. Se añadió una solución de metanosulfonato de 2-[[6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metilo (359 mg) en DMF (1 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 18 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (25 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (columna de 30 mm de diámetro). Una elución con EtOAc-ciclohexano (2:3) y después (1:1) dio el *compuesto del título* (400 mg). TR de CLEM = 4,43 min.

iii) 3-[[2-[[6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino]-hexil]oxi]etoxi]metil]-N,N-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencensulfonamida

Una solución de 3-[[2-[[6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,2-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metil]-N,N-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencensulfonamida (200 mg) en THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con trimetilsilanolato de potasio (125 mg) y la mezcla se calentó hasta 70° durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta 20° y se añadió una solución de tampón fosfato (25 ml, pH 6,5). La mezcla se extrajo con EtOAc, el extracto se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (400 mg). TR de CLEM = 3,6 min.

iv) Acetato de 3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi]etoxi]metil]bencensulfonamida

Una solución de 3-[[2-[[6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi]etoxi]metil]-N,N-bis[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencensulfonamida (170 mg) en ácido acético (8 ml) y agua (4 ml) se calentó hasta 70° durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta 20° y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa. Elución con diclorometano-EtOH-amoniaco 0,880 (25:8:1) dio la base libre (35 mg). Esta se disolvió en ácido acético (2 ml) y el disolvente se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (40 mg). TR de CLEM = 2,13 min, ES +ve 497 (MH)⁺.

Ejemplo 11**Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-[[6-(2-[[1R)-1-fenil]etil]oxi]etoxi)-hexil]amino)etil]fenol**

TR de CLEM = 2,55 min, ES +ve 432 (MH)⁺.

Ejemplo 12**Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-[[6-(2-[[1S)-1-fenilet]etil]oxi]etoxi)-hexil]amino)etil]fenol**

TR de CLEM = 2,45 min, ES +ve 432 (MH)⁺.

Ejemplo 13**Acetato de 4-((1R)-2-[[6-(2-[[4-clorobencil]oxi]etoxi)hexil]amino]-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol**

TR de CLEM = 2,61 min, ES +ve 452 (MH)⁺, 454 (MH)⁺.

Ejemplo 14**Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-[[6-(2-[[4-metilbencil]oxi]etoxi)hexil]amino)etil]fenol**

TR de CLEM = 2,56 min, ES +ve 432 (MH)⁺.

Ejemplo 15

Acetato de 4-((1R)-2-((6-(2-((2,4-diclorobencil)oxi)etoxi)hexil)amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

TR de CLEM = 2,77 min, ES +ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺, 490 (MH)⁺.

5 **Ejemplo 16**

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-((6-(2-((4-(trifluorometil)bencil)-oxi)etoxi)hexil)amino)etil)fenol

TR de CLEM = 2,60 min, ES +ve 486 (MH)⁺.

Ejemplo 17

10 **Acetato de 4-((1R)-1-hidroxi-2-((6-(2-((3-hidroxibencil)oxi)etoxi)hexil)amino)etil)-2-(hidroximetil)fenol**

TR de CLEM = 2,31 min, ES +ve 434 (MH)⁺.

Ejemplo 18

Acetato de N-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil)urea

15 TR de CLEM = 2,30 min, ES +ve 476 (MH)⁺.

Ejemplo 19

Acetato de N-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzensulfonamida

TR de CLEM = 2,54 min, ES +ve 451 (MH)⁺.

20 **Ejemplo 20**

Acetato de N-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil)metansulfonamida

TR de CLEM = 2,42 min, ES +ve 511 (MH)⁺.

Ejemplo 21

25 **Síntesis de N-((3-(((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil)amino)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil)amino)carbonil)amino)fenil)piridin-3-carboxamida**

i) 2-((3-nitrofenil)metoxi)etanol

30 Se trató etilenglicol (7,18 g) en DMF anhidra (50 ml) a 0° en atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,85 g) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió bromuro de 3-nitrobencilo (5,00 g) y la mezcla se calentó hasta 20° a lo largo de 1 h y se agitó durante 15 h adicionales. Se añadieron tampón fosfato (pH 6,5, 100 ml) y agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con EtOAc-PE (1:1, después 2:1), seguido de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (16,34 g). TR de HPLC = 1,554 min, TSP +ve 215 (MNH₄)⁺.

ii) 1-((2-((6-bromohexil)oxi)etoxi)metil)-3-nitrobenceno

40 Se agitaron 2-((3-nitrofenil)metoxi)etanol (6,50 g), 1,6-dibromohexano (24,2 g) y bromuro de tetrabutilamonio (0,21 g) en atmósfera de nitrógeno a 20° y se trataron con hidróxido de sodio al 50% p/v (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 19 h antes de añadir agua (150 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con PE-EtOAc (1:0, después 3:1), seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (8,12 g). TR de HPLC = 3,238 min.

iii) **(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-((3-nitrofenil)metoxi)etoxi]-hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona**

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (4,40 g) en DMF anhidra (75 ml) se trató en atmósfera de nitrógeno a 0°C con hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 1,04 g) y la mezcla se agitó durante 40 min. Se añadió una solución de 1-[(2-[(6-bromohexil)oxi]etoxi)metil]-3-nitrobenzoceno (8,12 g) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 2 h. Se añadieron tampón fosfato (pH 6,5, 100 ml) y agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con EtOAc-PE (1:1, después 3:2), seguida de una evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (9,50 g). TR de CLEM = 3,75 min, ES +ve 529 (MH)⁺.

iv) **(5R)-3-{6-[2-((3-aminofenil)metoxi)etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-((3-nitrofenil)metoxi)etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (9,50 g) en EtOAc (120 ml) y EtOH (120 ml) se hidrogenó sobre óxido de platino (0,20 g) durante 1,75 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH. La evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (9,60 g). TR de CLEM = 3,25 min, ES +ve 499 (MH)⁺.

v) **N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea**

Una solución de (5R)-3-{6-[2-((3-aminofenil)metoxi)etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,00 g) en diclorometano anhidro (15 ml) se trató en atmósfera de nitrógeno a 20° con isocianato de 3-nitrofenilo (0,43 g) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió isopropanol (20 ml) y la mezcla se agitó durante 17 h antes de eliminar el disolvente al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano-EtOH-amoniaco (325:8:1), seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (1,13 g). TR de CLEM = 3,85 min, ES +ve 663 (MH)⁺.

vi) **N-(3-aminofenil)-N'-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil]urea**

Una solución de N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea (0,976 g) en EtOH (12 ml) en EtOAc (12 ml) se hidrogenó sobre óxido de platino (0,020 g) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH. La evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,93 g). TR de CLEM = 3,48 min, ES +ve 633 (MH)⁺.

vii) **N-{3-[[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil]amino]carbonil]amino}fenil]piridin-3-carboxamida**

Una solución de N-(3-aminofenil)-N'-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)etoxi)metil)fenil]urea (0,20 g) en piridina (4 ml) se trató en atmósfera de nitrógeno a 20° con clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (0,118 g) y la mezcla se agitó durante 5,5 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó al vacío dando un residuo que se purificó mediante SPE. Una elución con diclorometano-EtOAc (1:0, 1:1, después 0:1), después con MeOH-EtOAc (1:50), seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,209 g). TR de CLEM = 3,54 min, ES +ve 738 (MH)⁺.

viii) **N-(3-[[3-[[3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino)hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]amino]carbonil]amino}fenil]piridin-3-carboxamida**

Una solución de N-{3-[[3-[[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]amino]-carbonil]amino}fenil]piridin-3-carboxamida (0,209 g) en THF anhidro (10 ml) se trató en atmósfera de nitrógeno a 20° con trimetilsilanolato de potasio (0,217 g). La mezcla se calentó hasta 65° durante 2,5 h antes de enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió tampón fosfato (pH 6,5, 25 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante SPE. Una elución con diclorometano-EtOH-amoniaco (100:8:1, después 50:8:1), seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,109 g). TR de CLEM = 2,86 min, ES +ve 712 (MH)⁺.

ix) **N-(3-[[3-[[3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)-hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]amino]carbonil]amino}fenil]piridin-3-carboxamida**

Una solución de N-(3-[[3-[[3-((2-((6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino)hexil)oxi)etoxi)metil]fenil]amino]carbonil]-amino}fenil]piridin-3-carboxamida (0,109 g) en ácido

acético (4 ml) y agua (2 ml) se calentó hasta 68° durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente antes de concentrar al vacío dejando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano-EtOH-amoniaco (25:8:1), seguida de la evaporación del disolvente al vacío dio el *compuesto del título* (0,089 g). TR de CLEM = 2,02 min, ES +ve 672 (MH)⁺.

5 Ejemplo 22

Síntesis del compuesto de N-ciclohexil-3-[(2-[[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]bencensulfonamida con ácido (2E)-but-2-endioico (2:1)

i) Ácido 3-[(3-ciclohexilamino)sulfonil]benzoico

10 Una mezcla de ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (2,00 g) y diclorometano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0° se trató con ciclohexilamina (3,63 ml) y la mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trató con una solución de bisulfato de potasio 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (2,28 g). TR de CLEM = 3,16 min, ES +ve 284 (MH)⁺.

ii) N-ciclohexil-3-(hidroximetil)bencensulfonamida

15 Una solución de ácido 3-[(ciclohexilamino)sulfonil]benzoico (2,25 g) en THF (100 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0° se trató gota a gota con una solución de THF-borano 1 M (23,82 ml). La mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h y después a 20° durante 72 h. La mezcla se enfrió hasta 0° y se añadió MeOH gota a gota (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y después se añadió ácido clorhídrico 2 N (50 ml) y se dejó que la mezcla se calentase hasta 20°. Se eliminó la mayor parte de los disolventes orgánicos mediante evaporación al vacío y la fase acuosa residual se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante SPE sobre alúmina (10 g, activada, neutra, Brockmann 1). Una elución con MeOH-diclorometano (1:20) dio el *compuesto del título* (1,944 g). TR de CLEM = 2,95 min, ES +ve 270 (MH)⁺.

iii) N-ciclohexil-3-(hidroximetil)-N-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]bencensulfonamida

25 Una solución de N-ciclohexil-3-(hidroximetil)bencensulfonamida (1,744 g) en DMF (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 311 mg) y la mezcla se agitó a 20° durante 0,5 h. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,15 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h más a 20°. Se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 50 ml) y agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con EtOAc-PE (3:7) dio el *compuesto del título* (1,917 g). TR de CLEM = 3,83 min, ES +ve 417 (MH)⁺.

iv) Metanosulfonato de 2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etilo]

35 Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[(2-hidroxietoxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (200 mg) en diclorometano (14 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0° se trató con diisopropiletilamina (0,10 ml), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml). La mezcla se agitó a 0° durante 0,5 h y después se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (30 ml) y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (240 mg). TR de CLEM = 3,22 min, ES +ve 472 (MH)⁺.

40 v) N-ciclohexil-3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi]metil]-N-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-bencensulfonamida

45 Una solución de N-ciclohexil-3-(hidroximetil)-N-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]bencensulfonamida (508 mg) en DMF (8 ml) en atmósfera de nitrógeno a 20° se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 58 mg) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de metanosulfonato de 2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etilo] (400 mg) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 72 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5 10 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con EtOAc-PE (1:1) dio el *compuesto del título* (530 mg). TR de CLEM = 4,47 min, ES +ve 793 (MH)⁺.

50 vi) N-ciclohexil-3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)hexil]oxi)etoxi]metil]-N-[(2-(trimetilsilil)etil]etoxi)metil]-bencensulfonamida

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1xii). TR de CLEM = 3,58 min, ES +ve 749 (MH)⁺.

vii) Compuesto de N-ciclohexil-3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]bencensulfonamida con ácido (2E)-but-2-endioico (2:1)

- 5 Una solución de N-ciclohexil-3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]-N-[(2-(trimetilsilil)etil)-oxi]metil]bencensulfonamida (350 mg) en ácido acético (20 ml) y agua (10 ml) se calentó hasta 70° durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 20° y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se azeotropó con MeOH (2 x 10 ml) y el residuo se purificó mediante TLC preparativa. Una elución con diclorometano-EtOH-amoniaco (25:8:1) dio la base libre (200 mg). Esta se disolvió en EtOH (5 ml) y se trató con una solución de ácido fumárico (20 mg) en EtOH (5 ml). El disolvente se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (216 mg). TR de CLEM = 2,70 min, ES +ve 579 (MH)⁺.

Ejemplo 23

Síntesis del compuesto de N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino]-benzamida con ácido (2E)-but-2-endioico (2:1)

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

Una solución de (5R)-3-{6-[2-[(3-aminofenil)metil]oxi]etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (2,20 g) en piridina (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de 3-nitrobenzoílo (819 mg) y la mezcla se agitó a 20° durante 2,5 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con EtOAc-PE (2:1) dio el *compuesto del título* (2,11 g). TR de CLEM = 3,71 min, ES +ve 648 (MH)⁺.

ii) 3-amino-N-[3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]benzamida

- 25 Una solución de N-[3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]-3-nitrobenzamida (2,11 g) en EtOAc (30 ml) y EtOH (30 ml) se hidrogenó sobre óxido de platino (100 mg). Después de 1,25 h la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (1,955 g). TR de CLEM = 3,49 min, ES +ve 618 (MH)⁺.

- 30 **iii) N-[3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]-3-[(fenilsulfonil)amino]benzamida**

Se trató 3-amino-N-[3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]benzamida (200 mg) en piridina (5 ml) en atmósfera de nitrógeno con cloruro de bencensulfonilo (0,045 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 2 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Una elución con EtOAc-diclorometano (1:1) dio el *compuesto del título* (155 mg). TR de CLEM = 3,72min, ES +ve 758 (MH)⁺.

iv) N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]-amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino]benzamida

- 40 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,96 min, ES +ve 732 (MH)⁺.

v) Compuesto de N-{3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-3-[(fenilsulfonil)amino]benzamida

con ácido (2E)-but-2-endioico (2:1)

- 45 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 22 vii). TR de CLEM = 2,71 min, ES +ve 692 (MH)⁺.

Ejemplo 24

Síntesis de acetato de 4-[(1R)-2-[(6-2-[(3-[(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]bencil]oxi]etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol (1:2)

i) **(5R)-3-[6-(2-[[3-[(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]fenil]metil)-oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

Una solución de (5R)-3-[6-(2-[[3-aminofenil]metil]oxi)etoxi]hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (200 mg) y 2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-carboxaldehído (62 mg) (documento WO94/10178) en diclorometano (10 ml) se trató en atmósfera de nitrógeno con triacetoxiborohidruro de sodio (340 mg) y se agitó a 20° durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta 0°, se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante SPE. Una elución con diclorometano, diclorometano-EtOH-amoniaco (400:8:1), después (225:8:1), dio el *compuesto del título* (172 mg). TR de CLEM = 3,16 min, ES +ve 637 (MH)⁺.

ii) **(1R)-2-[[6-(2-[[3-[(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]-fenil]metoxi]etoxi)hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 viii). TR de CLEM = 2,46 min, ES +ve 611 (MH)⁺.

15 iii) **Acetato de 4-[(1R)-2-[[6-(2-[[3-[(2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino]bencil]oxi)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol (1:2)**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 22 vii). TR de CLEM = 2,25 min, ES +ve 571 (MH)⁺.

Ejemplo 25

20 **Síntesis de acetato de N-ciclopropil-3'-[(2-[[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi]metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida**

i) **(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-[2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metoxi]etoxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona**

Una mezcla agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[6-[2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metoxi]etoxi]hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1,3 g), bis(pinacolato) de diboro (0,94 g), acetato de potasio (0,62 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano 1:1, 100 mg) en DMF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a 90° durante 3,5 h. La mezcla se enfrió hasta 20°, se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con agua (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con éter dietílico-PE (4:1) dio el *compuesto del título* (920 mg). TR de CLEM = 3,93 min, ES +ve 610 (MH)⁺.

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

Se añadió ciclopropilamina (1,7 g) a una solución en agitación de cloruro de 2-bromobencensulfonilo (2,0 g) en THF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0° durante 20 min y el disolvente entonces se evaporó al vacío. El residuo entonces se trituró con agua fría (20 ml), la mezcla se filtró y la torta del filtro se secó al vacío. La torta del filtro entonces se disolvió en diclorometano (30 ml) y se trató con trietilamina (1,53 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (90 mg) con agitación en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 0° y se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,4 g). La mezcla entonces se agitó a 5° durante 1 h y después se lavó con ácido clorhídrico 1 N (40 ml), agua (50 ml) y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se recrystalizó en ciclohexano (30 ml) dando el *compuesto del título* (2,00 g). TR de CLEM = 3,52 min, ES +ve 393 (MNH₄)⁺, 395 (MNH₄)⁺.

iii) **Ciclopropil-[[3'-[(2-[[6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi]metil]-1,1'-bifenil-2-il]sulfonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo**

Una mezcla agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(6-[2-[[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]oxi]etoxi)hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (420 mg), (2-bromofenil)sulfonil(ciclopropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (341 mg) y carbonato de potasio (520 mg) en dimetoxietano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (complejo con diclorometano 1:1, 100 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta 20°, se diluyó con EtOAc (25 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con éter dietílico-PE (4:1) dio el *compuesto del título* (262 mg). TR de CLEM = 4,15 min, ES -ve 822 (MNCO₂).

iv) **N-ciclopropil-3'-[(2-[[6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino]hexil]**

oxi]etoxi)metil]-1,1'-bifenil-2-sulfonamida

Una mezcla agitada de ciclopropil-[[3'-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi)metil)-1,1'-bifenil-2-il]sulfonil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (260 mg) y trimetilsilanolato de potasio (420 mg) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 20°, se vertió en una solución de tampón fosfato (pH 6,5, 50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano-etanol-amoniaco (100:8:1) dio el *compuesto del título* (132 mg). TR de CLEM = 3,06 min, ES +ve 653 (MH)⁺.

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

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,75 min, ES +ve 613 (MH)⁺.

Ejemplo 26**Síntesis de N-{3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea****i) N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi)metil]fenil)-N'-(3-yodofenil)urea**

Se añadió 3-yodofenilisocianato (500 mg) a una solución de (5R)-3-{6-[2-[[3-(aminofenil)metil]oxi]etoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (700 mg) en diclorometano (14 ml) y la mezcla se agitó a 20° en atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Se añadió isopropanol (14 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con EtOAc-PE (2:1) dio el *compuesto del título* (800 mg). TR de CLEM = 4,02 min, ES +ve 744 (MH)⁺.

ii) N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi)metil]fenil)-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea

Una solución de N-[3-((2-((6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi)metil]fenil)-N'-(3-yodofenil)urea (393 mg) y fenilacetileno (77 mg) en DMF (6 ml) se trató con diisopropiletilamina (5 ml) y se hizo pasar nitrógeno a través de la solución durante 5 min. Se añadieron yoduro de cobre (I) (10 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (47 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20° durante 21,5 h. El disolvente se evaporó al vacío y se añadió EtOAc (15 ml). La solución del sobrenadante se recogió y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano-etanol-amoniaco (325:8:1) dio el *compuesto del título* (328 mg). TR de CLEM = 3,93 min, ES +ve 718 (MH)⁺.

iii) N-{3-[[2-[[6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)-hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 25 iv). TR de CLEM = 3,35 min, ES +ve 692 (MH)⁺.

iv) N-{3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)-hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea

Una solución de N-{3-[[2-[[6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea (242 mg) en MeOH (8 ml) se cargó por gravedad en un cartucho SCX que se había preacondicionado con MeOH. Una elución con MeOH, después con amoniaco-MeOH (15:100) dio un residuo que se hizo pasar a través de un cartucho SCX como se describió anteriormente dos veces más. El residuo resultante se purificó mediante Biotage. Una elución con diclorometano-etanol-amoniaco (50:8:1) dio el *compuesto del título* (145 mg). TR de CLEM = 3,34 min, ES +ve 652 (MH)⁺.

Ejemplo 27**Síntesis del compuesto de N-{3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(2-feniletil)fenil]urea con ácido (2E)-but-2-endioico (3:2)**

Una solución de N-{3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil}-N'-[3-(feniletinil)fenil]urea (70 mg) en EtOH (15 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbón activado (70

mg). Después de 2 h la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó parcialmente al vacío. Se añadió ácido fumárico (6,2 mg) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo. El residuo se trató con MeOH caliente (10 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío dando el *compuesto del título* (48 mg). TR de CLEM = 3,25 min, ES +ve 655 (MH)⁺.

5 Ejemplo 28

Síntesis de acetato de 3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)etoxi]metil]fenilcarbamato de ciclopentilo

i) 3-[(2-[(6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi)etoxi]metil]fenilcarbamato de ciclopentilo

10 Una solución agitada de (5R)-3-[6-[2-[(3-aminofenil)metil]oxi]etoxi]hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (201 mg) y diisopropiletilamina (0,54 ml) en diclorometano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con ciclopentilcloroformiato (0,348 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 51 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo que se purificó mediante
15 Biotage. Una elución con diclorometano-etanol-amoniaco (275:8:1) dio el *compuesto del título* (100 mg). TR de CLEM = 3,80 min, ES +ve 611 (MH)⁺.

ii) 3-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)-hexil]oxi)etoxi]metil]fenilcarbamato de ciclopentilo

20 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 25 iv). TR de CLEM = 3,05 min, ES +ve 585 (MH)⁺.

iii) Acetato de 3-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi)etoxi]metil]fenilcarbamato de ciclopentilo

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,71 min, ES +ve 545 (MH)⁺.

25 Ejemplo 29

Síntesis de acetato de 5-{3'-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)etoxi]metil]-1,1'-bifenil-3-il}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

i) (5R)-3-[6-[2-[(3'-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)oxi]pirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-3-il]metoxi]etoxi]hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

30 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 25 iii). TR de CLEM = 4,43 min, ES +ve 782 (MH)⁺.

ii) (1R)-2-[(6-(2-[(3'-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)oxi]pirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-3-il]metoxi)etoxi)hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

35 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 viii). TR de CLEM = 3,73 min, ES +ve 756 (MH)⁺.

iii) Acetato de 5-{3'-[(2-[(6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi)etoxi]metil]-1,1'-bifenil-3-il}pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,57 min, ES +ve 604 (MH)⁺.

40 Ejemplo 30

Síntesis de acetato de 4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-[(2-[(3-yodobencil)oxi]etoxi)-hexil]amino]etil]-2-(hidroximetil)fenol

i) 2-[(3-yodofenil)metoxi]etanol

45 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 i). TR de CLEM = 2,84min, ES +ve 296 (MNH₄)⁺.

ii) 1-[(2-[(6-bromohexil)oxi]etoxi)metil]-3-yodobenceno

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 ii). TR de CLEM = 4,12 min.

iii) (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-((3-yodofenil)metoxi)etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

El *compuesto del título* se preparó mediante el procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iii). TR de CLEM = 3,87 min, ES +ve 610 (MH)⁺.

iv) (1R)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-[(6-{2-[(3-yodobencil)oxi]etoxi}-hexil)amino]etanol

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 viii). TR de CLEM = 3,07 min, ES +ve 584 (MH)⁺.

v) Acetato de 4-[(1R)-1-hidroxi-2-[(6-{2-[(3-yodobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]etil]-2-(hidroximetil)fenol

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,73 min, ES -ve 542 (M-H)⁻.

Ejemplo 31

Síntesis de acetato de 3'-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)etoxi]metil]-1,1'-bifenil-3-ol

i) (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-[(3'-hidroxi-1,1'-bifenil-3-il)metil]oxi]etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

Una mezcla agitada de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-[(3-yodofenil)metil]oxi]etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (300 mg), ácido 3-hidroxifenilborónico (102 mg), fosfato de tripotasio (417 mg) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (100 mg) en dimetoximetano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta 20° y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y se secaron (Na₂SO₄). La evaporación del disolvente al vacío dio un residuo que se purificó mediante Biotage. Una elución con éter dietílico dio el *compuesto del título* (130 mg). TR de CLEM = 3,74 min, ES +ve 593 (MNH₄)⁺.

ii) 3'-[(2-[(6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)-hexil]oxi]etoxi]metil]-1,1'-bifenil-3-ol

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 viii). TR de CLEM = 2,99 min, ES +ve 550 (MH)⁺.

iii) Acetato de 3'-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etoxi]metil]-1,1'-bifenil-3-ol

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,69 min, ES +ve 510 (MH)⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una forma similar.

Ejemplo 32

Acetato de N-(3-etilfenil)-N'-{3-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]urea

TR de CLEM = 3,00 min, ES +ve 580 (MH)⁺.

Ejemplo 33

Acetato de N-{3-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etoxi]metil]fenil}-N'-(3-metilfenil)urea

TR de CLEM = 2,73 min, ES +ve 566 (MH)⁺.

Ejemplo 34

Acetato de N-{3-[(2-[(6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi]etoxi]metil]fenil}-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea

TR de CLEM = 2,91 min, ES +ve 620 (MH)⁺.

Ejemplo 35

Acetato de N-(3,5-diclorofenil)-N'-{2-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}urea

5 TR de CLEM = 3,19 min, ES +ve 620, 622, 623 (MH)⁺.

Ejemplo 36

Acetato de N-(3-clorofenil)-N'-{3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}urea

TR de CLEM = 3,01 min, ES +ve 586, 588 (MH)⁺.

10 **Ejemplo 37**

Acetato de N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}-N'-(3-yodofenil)urea

TR de CLEM = 3,12 min, ES +ve 677 (MH)⁺.

Ejemplo 38

15 **Acetato de 4-((1R)-2-[(6-{2-[(3-aminobenzil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol**

TR de CLEM = 4,32 min, ES +ve 433 (MH)⁺.

Ejemplo 39

Acetato de N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}piridin-3-carboxamida

20 TR de CLEM = 2,31 min, ES +ve 538 (MH)⁺.

Ejemplo 40

Acetato de N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}tiofen-2-carboxamida

TR de CLEM = 2,69 min, ES +ve 543 (MH)⁺.

25 **Ejemplo 41**

Acetato de N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}benzamida

TR de CLEM = 2,72 min, ES +ve 537 (MH)⁺.

Ejemplo 42

30 **Acetato de 3-(benzoilamino)-N-{3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil}benzamida**

TR de CLEM = 2,70 min, ES +ve 656 (MH)⁺.

Ejemplo 43

35 **Acetato de N-{3-[[3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil]amino)carbonil]fenil}tiofen-2-carboxamida**

TR de CLEM = 2,74 min, ES +ve 662 (MH)⁺.

Ejemplo 44

Acetato de N-{3-[[3-[(2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]hexil]oxi)etoxi]metil]fenil]amino)carbonil]fenil}nicotinamida (1:2)

TR de CLEM = 2,51 min, ES +ve 657 (MH)⁺.

Ejemplo 45

N-(3-[[[3-[(2-[[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]amino)carbonil]amino)fenil)bencensulfonamida

5 TR de CLEM = 2,80 min, ES +ve 707 (M)⁺.

Ejemplo 46

Acetato de 4-[(1R)-2-[[6-[[2-(1,1'-bifenil-2-ilmetoxi)etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol

TR de CLEM = 2,77min, ES +ve 494 (MH)⁺.

Ejemplo 47

10 **Acetato de 4-[(1R)-1-hidroxi-2-[[6-[[2-[(4'-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)metoxi]etoxi]-hexil]amino]etil]-2-(hidroximetil)fenol**

TR de CLEM = 2,79 min, ES +ve 524 (MH)⁺.

Ejemplo 48

Acetato de 4-[(1R)-2-[[6-[[2-[(3-bromobencil)oxi]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol

15 TR de CLEM = 2,68 min, ES +ve 498 (MH)⁺.

Ejemplo 49

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-[(1R)-1-hidroxi-2-[[6-[[2-[(3-fenoxibencil)oxi]etoxi]-hexil]amino]etil]fenol

TR de CLEM = 2,85 min, ES +ve 510 (MH)⁺.

Ejemplo 50

20 **4-[(1R)-1-hidroxi-2-[[6-[[2-[(4-hidroxi)oxi]etoxi]hexil]amino]etil]-2-(hidroximetil)fenol**

TR de CLEM = 2,40 min, ES +ve 434 (MH)⁺.

Ejemplo 51

Acetato de 5-[[3-[[2-[[6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]pirimidin-2,4-diol

25 TR de CLEM = 2,19 min, ES +ve 528 (MH)⁺.

Ejemplo 52

Acetato de 4-[(1R)-2-[[6-[[2-[(2,5-diclorobencil)oxi]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol

TR de CLEM = 2,86 min, ES +ve 486 (MH)⁺, 488 (MH)⁺.

Ejemplo 53

30 **Acetato de 4-[(1R)-2-[[6-[[2-[(3,5-dimetilbencil)oxi]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol**

TR de CLEM = 2,76 min, ES +ve 446 (MH)⁺.

Ejemplo 54

4-[(1R)-2-[[6-[[2-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]oxi]etoxi]hexil]amino]-1-hidroxi]etil]-2-(hidroximetil)fenol

TR de CLEM = 2,65 min, ES +ve 504 (MH)⁺.

35 **Ejemplo 55**

Acetato de 2-(hidroximetil)-4-[(1R)-1-hidroxi-2-[[6-[[2-[[3-(trifluorometoxi)bencil]-oxi]etoxi]hexil]amino]etil]fenol

TR de CLEM = 2,89 min, ES +ve 502 (MH)⁺.

Ejemplo 56

2-(hidroximetil)-4-((1R)-1-hidroxi-2-((6-(2-(2-metil-1,1'-bifenil-3-il)metoxi)etoxi)-hexil)amino)etil}fenol

TR de CLEM = 2,89 min, ES +ve 508 (MH)⁺.

5 **Ejemplo 57**

Acetato de 3-((2,3-dihidroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil)amino)-N-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)etoxi)-metil}fenil)benzamida (1:3)

TR de CLEM = 2,43 min, ES +ve 690 (MH)⁺.

Ejemplo 58

10 **N-((3-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil}fenil)amino)carbonil}amino)fenil)benzamida**

TR de CLEM = 2,80 min, ES +ve 671 (MH)⁺.

Ejemplo 59

15 **N-((3-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil}fenil)amino)carbonil}amino)fenil)tiofen-2-carboxamida**

TR de CLEM = 2,80 min, ES +ve 677 (MH)⁺.

Ejemplo 60

N-(1,1'-bifenil-3-il)-N'-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)etoxi)metil}fenil)urea

20 TR de CLEM = 3,20 min, ES +ve 628 (MH)⁺.

Ejemplo 61

Acetato de N-(3-aminofenil)-N'-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oxi)etoxi)metil}fenil)urea

TR de CLEM = 2,38 min, ES +ve 567 (MH)⁺.

25 **Ejemplo 62**

Compuesto de 3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil)-N-metilbencensulfonamida con ácido (2E)-but-2-endioico (2:1)

TR de CLEM = 2,25 min, ES +ve 511 (MH)⁺.

Ejemplo 63

30 **Compuesto de N-((3-((2-((6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)hexil]oxi)etoxi)metil}fenil)-3-((tien-2-ilsulfonil)amino)benzamida con ácido (2E)-but-2-endioico (2:1)**

TR de CLEM = 2,72 min, ES +ve 698 (MH)⁺.

Ejemplo 64

35 **Acetato de N-((3-((2-((5-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)pentil]oxi)etoxi)metil}fenil)-N'-fenilurea**

i) **1-((2-((5-bromopentil)oxi)etoxi)metil)-3-nitrobenceno**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 ii). TR de CLEM = 3,42 min.

ii) **(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-(2-((3-nitrobencil)oxi)etoxi)-pentil)-1,3-oxazolidin-2-ona**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iii). TR de CLEM = 3,46 min.

iii) **(5R)-3-(5-{2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

5 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iv). TR de CLEM = 3,13 min.

iv) **N-(3-[[2-[(5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil)-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 v). TR de CLEM = 3,58 min.

10 v) **N-[3-({2-[(5-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]amino}pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,79 min.

15 vi) **Acetato de N-{3-[(5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil}-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,42 min, ES +ve 538 (MH)⁺.

Ejemplo 65

20 **Acetato de N-{3-[(5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil}-N'-fenilurea**

i) **3-[(3-nitrobencil)oxi]propan-1-ol**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 i). TSP +ve 229 (MH)⁺.

ii) **1-[(3-[(5-bromopentil)oxi]propoxi]metil]-3-nitrobenceno**

25 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 ii). TR de CLEM = 3,80 min.

iii) **(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{3-[(3-nitrobencil)oxi]propoxi}-pentil)-1,3-oxazolidin-2-ona**

30 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iii). TR de CLEM = 3,57 min.

iv) **(5R)-3-(5-{3-[(3-aminobencil)oxi]propoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iv). TR de CLEM = 3,21 min.

35 v) **N-(3-[[3-[(5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil)-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 v). TR de CLEM = 3,62 min.

40 vi) **N-[3-({3-[(5-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]amino}pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,94 min.

vii) **Acetato de N-{3-[(5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil}-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,50 min, ES +ve 552 (MH)⁺.

Ejemplo 66

5 **Acetato de N-(3-[(2-[(7-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]heptil]oxi]etoxi)metil]fenil)-N'-fenilurea**

i) **1-[(2-[(7-bromoheptil]oxi]etoxi)metil]-3-nitrobenceno**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 ii). TR de CLEM = 3,83 min.

ii) **(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(7-[(2-[(3-nitrobencil)oxi]etoxi]-heptil)-1,3-oxazolidin-2-ona**

10 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iii). TR de CLEM = 3,67 min.

iii) **(5R)-3-(7-[(2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi]heptil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iv). TR de CLEM = 3,40 min.

15 iv) **N-(3-[(2-[(7-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil]oxi]etoxi)metil]fenil)-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 v). TR de CLEM = 3,74 min.

20 v) **N-[3-[(2-[(7-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)-heptil]oxi]etoxi)metil]fenil]-N'-fenilurea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,91 min.

vii) **Acetato de N-(3-[(2-[(7-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino]heptil]oxi]etoxi)metil]fenil)-N'-fenilurea**

25 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,58 min, ES +ve 566 (MH)⁺.

Ejemplo 67

Acetato de N-(3-[(3-[(2-[(5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil]amino)pentil]oxi]etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]amino)fenil]nicotinamida

30 i) **N-(3-[(2-[(5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]etoxi)metil]fenil)-N'-(3-nitrofenil)urea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 v) usando isocianato de 3-nitrofenilo y se purificó utilizando Biotage eluyendo con DCM-MeOH (50:1). TR de CLEM = 3,67 min.

35 ii) **N-(3-aminofenil)-N'-(3-[(2-[(5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]etoxi)metil]fenil)urea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iv). TR de CLEM = 3,22 min.

40 iii) **N-[3-[(3-[(2-[(5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]amino)fenil]nicotinamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 vii). TR de CLEM = 3,38 min.

iv) **N-(3-[(3-[(2-[(5-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]-amino)pentil]oxi]etoxi)metil]fenil]amino)carbonil]amino)fenil]nicotinamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 vii). Se purificó utilizando TLC preparativa (sílice, 1 mm de espesor, 20 x 20 cm), eluyendo con DCM-EtOH:amoniaco acuoso S.G. 0,880 (100:8:1) produciendo el *compuesto del título* (83 mg). TR de CLEM = 2,73 min.

5 **v) Acetato de N-(3-[[[3-[[[5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil]amino]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]amino)carbonil]amino}fenil]nicotinamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 viii). TR de CLEM = 2,45 min, ES +ve 658 (MH)⁺.

Ejemplo 68

10 **Acetato de N-(3-[[[3-[[[5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino)carbonil]amino}fenil]nicotinamida**

i) **N-(3-[[[3-[[[5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 v). TR de CLEM = 3,75 min.

15 **ii) N-(3-aminofenil)-N'-(3-[[[3-[[[5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]urea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iv). TR de CLEM = 3,31 min.

20 **iii) N-[3-[[[3-[[[5-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino]carbonil]amino}fenil]-nicotinamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 vii). TR de CLEM = 3,46 min.

iv) N-[3-[[[3-[[[5-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]-amino]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino]carbonil]amino}fenil]nicotinamida

25 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 viii). TR de CLEM = 2,80 min.

v) Acetato de N-(3-[[[3-[[[5-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil]amino]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino)carbonil]amino}fenil]nicotinamida

30 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,51 min, ES +ve 672 (MH)⁺.

Ejemplo 69

Acetato de N-(3-[[[3-[[[7-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil]amino]heptil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino)carbonil]amino}fenil]nicotinamida

35 **i) N-(3-[[[3-[[[7-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil]oxi]propoxi]metil]fenil]-N'-(3-nitrofenil)urea**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 v). TR de CLEM = 3,84 min.

ii) N-(3-aminofenil)-N'-(3-[[[3-[[[7-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil]oxi]propoxi]metil]fenil]urea

40 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iv). TR de CLEM = 3,44 min.

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

45 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 vii). TR de CLEM = 3,57 min.

iv) ***N*-{3-[[{3-[(7-[(2*R*)-2-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil)-amino]heptil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino}carbonil]amino]fenil]nicotinamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 viii). TR de CLEM = 2,83 min.

5 v) **Acetato de *N*-{3-[[{3-[(7-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil]amino]heptil]oxi]propoxi]metil]fenil]amino}carbonil]amino]fenil]nicotinamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,58 min, ES +ve 686 (MH)⁺.

Ejemplo 70

10 **Acetato de *N*-{3-[[{5-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]metansulfonamida**

i) ***N*-{3-[[{5-[(5*R*)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]metansulfonamida**

15 Una solución de (5*R*)-3-(5-{2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (52 mg) en piridina (4 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (13 mg) a 20° durante 3 h. La mezcla se desactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se repartió con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó utilizando SPE, eluyendo con DCM, después con EtOAc-PE (3:1). Las fracciones seleccionadas se evaporaron al vacío produciendo el *compuesto del título* (39 mg). TR de CLEM = 3,29 min.

20 ii) ***N*-{3-[[{5-[(2*R*)-2-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil)-amino]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]metansulfonamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,53 min.

25 iii) **Acetato de *N*-{3-[[{5-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino]pentil]oxi]etoxi]metil]fenil]metansulfonamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,12 min, ES +ve 497 (MH)⁺.

Ejemplo 71

30 **Acetato de *N*-{3-[[{5-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]metansulfonamida**

i) **1-([3-[(5-bromopentil)oxi]propoxi]metil)-3-nitrobenceno**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24 ii). TR de CLEM = 3,80 min.

35 ii) **(5*R*)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-3-(5-{3-[(3-nitrobencil)oxi]propoxi}-pentil)-1,3-oxazolidin-2-ona**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iii). TR de CLEM = 3,57 min.

iii) **(5*R*)-3-(5-{2-[(3-aminobencil)oxi]etoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

40 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 21 iv). TR de CLEM = 3,21 min.

iv) ***N*-{3-[[{5-[(5*R*)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]pentil]oxi]propoxi]metil]fenil]metansulfonamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 70 i) purificado utilizando Biotage, eluyendo con EtOAc-PE (3:1).

45 TR de CLEM = 3,26 min.

v) ***N*-[3-({3-[(5-[(2*R*)-2-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)-pentil]oxi]propoxi)metil]fenil]metansulfonamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,57 min.

5 vi) **Acetato de *N*-{3-[(3-[(5-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)pentil]oxi]propoxi)metil]fenil]metansulfonamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,20 min.

Ejemplo 72

10 **Acetato de *N*-{3-[(2-[(7-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)heptil]oxi]etoxi)metil]fenil]metansulfonamida**

i) ***N*-[3-[(2-[(7-[(5*R*)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]heptil]oxi]etoxi)metil]fenil]metansulfonamida**

15 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 70 i). TR de CLEM = 3,48 min.

ii) ***N*-[3-[(2-[(7-[(2*R*)-2-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietyl]amino)-heptil]oxi]etoxi)metil]fenil]metansulfonamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,69 min.

20 iii) **Acetato de *N*-{3-[(2-[(7-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)heptil]oxi]etoxi)metil]fenil]metansulfonamida**

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,28 min, ES +ve 525 (MH)⁺.

Ejemplo 73

25 **Acetato de *N*-{3-[(2-[(6-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]bencensulfonamida**

i) ***N*-[3-[(2-[(6-[(5*R*)-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]bencensulfonamida**

30 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 70 i) usando cloruro de bencensulfonilo y se purificó utilizando SPE y eluyendo con DCM-MeOH (300:1), después a 100:1. TR de CLEM = 3,51 min.

ii) **Acetato de *N*-{3-[(2-[(6-[(2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]-amino)hexil]oxi]etoxi)metil]fenil]bencensulfonamida**

35 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). El producto se purificó utilizando un cartucho SCX-2, eluyendo con EtOH, después con EtOH-amoniaco 2 M en MeOH (9:1). El residuo resultante después de la evaporación del disolvente se purificó adicionalmente usando SPE eluyendo con DCM, después con proporciones variables de DCM-EtOH-amoniaco acuoso S.G. 0,880. Las fracciones seleccionadas se evaporaron al vacío produciendo la base libre. Esta se disolvió en AcOH (4 ml) y después se azeotropó con MeOH (3 x 8 ml) produciendo el *compuesto del título* (214mg). TR de CLEM = 2,50 min, ES +ve 573 (MH)⁺.

40

Ejemplo 74

4-((1*R*)-2-[(6-(2-[(3-(dimetilamino)bencil]oxi]etoxi)hexil]amino)-1-hidroxietyl]-2-(hidroximetil)fenol

i) **(5*R*)-3-[6-(2-[(3-(dimetilamino)bencil]oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

45 Una solución de alcohol 3-dimetilaminobencilico (641 mg) en DMF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (220 mg, al 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 15 min. Se añadió una solución de

metanosulfonato de 2-{{6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etilo (2,00 g) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 21 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (15 ml, pH 6,5), la mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage (40 g). Una elución con EtOAc-PE (1:2) dio el *compuesto del título* (2,125 g). TR de CLEM = 3,47 min.

ii) (1R)-2-[[6-(2-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]etoxi)hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 2,38 min.

iii) 4-((1R)-2-[[6-(2-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]etoxi)hexil]amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,17 min, ES +ve 461 (MH)⁺.

Ejemplo 75

Compuesto de acetato de 3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi]metil]-N,N,N-trimetilbencenaminio con ácido acético (1:1)

i) 6-(2-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]etoxi)hexil-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]carbamato de bencilo

Una solución de (1R)-2-[[6-(2-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]etoxi)-hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (200 mg) en diclorometano (10 ml) se trató en atmósfera de nitrógeno con diisopropiletilamina (0,09 ml), seguido de cloroformiato de bencilo (0,099 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 4 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante SPE (sílice, 10 g). Una elución con diclorometano-etanol-amoniaco 0,880 (250:8:1) dio el *compuesto del título* (220 mg). TR de CLEM = 3,87 min.

ii) Yoduro de 3-[[12-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]-13-oxo-15-fenil-2,5,14-trioxa-12-azapentadec-1-il]-N,N,N-trimetilbencenaminio

Una solución de 6-(2-[[3-(dimetilamino)bencil]oxi]etoxi)hexil-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]carbamato de bencilo (571 mg) en DMF (9 ml) se trató con yodometano (0,09 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 16 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante SPE (sílice, 10 g). Una elución con metanol-amoniaco 0,880 (19:1) dio el *compuesto del título* (346 mg). TR de CLEM = 2,79 min.

iii) Yoduro de 3-[[2-[[6-((2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]amino)hexil]oxi]etoxi]metil]-N,N,N-trimetilbencenaminio

Una solución de yoduro de 3-[[12-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil]-13-oxo-15-fenil-2,5,14-trioxa-12-azapentadec-1-il]-N,N,N-trimetilbencenaminio (195 mg) en etanol (15 ml) se hidrogenó sobre paladio al 10% sobre carbono (194 mg) durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC autopreparativa dirigida a masas dando el *compuesto del título* (7 mg). TR de CLEM = 2,13 min.

iv) Compuesto de acetato de 3-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi]metil]-N,N,N-trimetilbencenaminio con ácido acético (1:1)

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 1,87 min, ES +ve 475 M⁺.

Ejemplo 76

Acetato de N-4-[[2-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi]etoxi]metil]fenil]-N'-fenilurea

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

Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-[[6-[(2-hidroxi)etil]oxi]hexil]-1,3-oxazolidin-2-ona (2,00 g) en DMF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (244 mg, al 60% en aceite) y la mezcla se agitó a 20° durante 15 min. Se añadió bromuro de 4-bromobencilo (1,40 g) y la mezcla se agitó a 20° durante 18 h. Se añadieron una solución de tampón fosfato (50 ml, pH 6,5) y agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío dando un residuo. El

residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (40 mm de diámetro de la columna). Una elución con EtOAc-PE (1:1) dio el *compuesto del título* (2,125 g). TR de CLEM = 3,77 min.

ii) (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-({4-[(difenilmetileno)amino]bencil}oxi)etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona

5 Una mezcla de acetato de paladio (II) (40 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (166 mg) y carbonato de cesio (811 mg) en atmósfera de nitrógeno se trató con tolueno (15 ml) y benzofenona imina (0,36 ml), seguido de una solución de (5R)-3-(6-[2-({4-bromobencil}oxi)etoxi]hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,00 g) en tolueno (10 ml). La mezcla agitada se calentó hasta 100° durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta 20°, se añadió diclorometano (25 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (30 mm de diámetro de la columna). Una elución con EtOAc-PE (3:2) dio el *compuesto del título* (890 mg). TR de CLEM = 4,07 min.

iii) (5R)-3-(6-[2-({4-aminobencil}oxi)etoxi]hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

15 Una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-3-{6-[2-({4-[(difenilmetileno)amino]bencil}oxi)etoxi]hexil}-1,3-oxazolidin-2-ona (860 mg) en MeOH (13 ml) se trató con acetato de sodio (255 mg), seguido de clorhidrato de hidroxilamina (162 mg) y la mezcla se agitó a 20° durante 0,5 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (30 ml, pH 6,5) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante SPE (sílice, 10 g). Una elución con EtOAc-ciclohexano (1:1), después (4:1), dio el *compuesto del título* (321 mg). TR de CLEM = 3,18 min.

20 iv) N-(4-({2-({6-[(5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]hexil}oxi)etoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

25 Una solución de (5R)-3-(6-[2-({4-aminobencil}oxi)etoxi]hexil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (150 mg) en diclorometano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con isocianato de fenilo (0,07 ml) y la mezcla se agitó a 20° durante 5 h. Se añadió alcohol isopropílico (5 ml) y la solución se agitó durante 18 h más. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante SPE (sílice, 10 g). Una elución con EtOAc-ciclohexano (3:7), después EtOAc, dio el *compuesto del título* (159 mg). TR de CLEM = 3,68 min.

v) N-[4-({2-({6-[(2R)-2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxi]etil}amino)-hexil}oxi)etoxi]metil}fenil]-N'-fenilurea

30 El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xii). TR de CLEM = 3,68 min.

vi) Acetato de N-(4-({2-({6-[(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)hexil}oxi)etoxi]metil}fenil)-N'-fenilurea

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1 xiii). TR de CLEM = 2,54 min, ES +ve 552 (MH)⁺.

35 Ejemplo 77

4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-hidroxi)etil)-2-hidroximetilfenol

i) 2-(2,6-diclorobenciloxi)etanol

40 Se añadió metóxido de sodio (104,4 g, 1,93 mol) parte a parte a etilenglicol (3,74 l) en atmósfera de N₂, manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. Después de 1-2 h se añadió bromuro de 2,6-diclorobencilo (400 g, 1,67 mol) y la mezcla se calentó hasta 55-60° C durante 1 h. Tras enfriar hasta 20° C se añadió agua (2,14 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2,14 l). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo (2,14 l, 1,28 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2,14 l) después se evaporaron hasta la sequedad proporcionando un aceite incoloro (371,8 g); TR de CL = 4 min. Este puede cromatografiarse en sílice (Biotage), eluyendo con acetato de etilo al 10% en petróleo 60/80 proporcionando el *compuesto del título*.

45 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 4,83 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,18 (t, 1H, J = 6,3 Hz).

ii) 2-[2-(6-bromohexiloxi)etoximetil]-1,3-diclorobenceno

Se calentaron NaOH acuoso al 50% (1,89 l), 2-(2,6-diclorobenciloxi)etanol (473,2 g), 1,6-dibromohexano (2,44 kg, 5 eq.) y bromuro de tetrabutilamonio (34,1 g, 5 mol%) en tolueno (1,89 l) hasta 55-60°C durante 8-20 h. Tras

enfriar se añadió agua (558 ml) y tolueno (558 ml). La fase acuosa se separó y se diluyó con agua (1 l) y después se retroextrajo con tolueno (1,1 l). Los extractos de tolueno combinados se lavaron dos veces con agua (2,2 l), después se evaporaron hasta la sequedad en un evaporador rotatorio. El exceso de 1,6-dibromohexano se eliminó usando un evaporador de película de lavado y el producto bruto resultante se cromatografió en sílice (5 kg, Biotage), eluyendo con acetato de etilo al 5% en petróleo 60/80, dando el *compuesto del título* (503,2 g). TR de CL = 7,0 min.

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

Se añadió *tert*-butóxido de potasio (4,38 g, 39 mmol) a una solución de (5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (9,3 g, 39 mmol) en DMF anhidra (100 ml) en atmósfera de N₂ y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2-[2-(6-bromohexiloxi)etoximetil]-1,3-diclorobenceno (15 g, 39 mmol) en DMF anhidra (25 ml) y se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua (350 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se separó después se lavó sucesivamente con agua/salmuera saturada (250 ml/25 ml), agua/salmuera (25 ml/10 ml) y por último salmuera (150 ml), antes de secar sobre sulfato de sodio. La solución se concentró hasta la sequedad al vacío proporcionando el *compuesto del título* como un aceite (21,6 g). TR de CL = 6,8 min.

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

El *compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 (ii).

(v) 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-hidroxi)etil)-2-hidroxi)metil-fenol

Se añadió HCl 1 N (295 ml) a una solución de (R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)etanol (52 g, 0,099 mol) en etanol (312 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 ml), seguida de diclorometano (500 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano adicional (500 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de agua/salmuera (500 ml/100 ml), después se evaporaron. El residuo (50 g) se cromatografió en sílice (800 g, Biotage), eluyendo con una mezcla de diclorometano/etanol/amoniaco (50/8/1), produciendo el *compuesto del título* como un aceite (35,2 g). TR de CL = 4,1 min.

RMN de ¹H (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H, J = 8,3, 2,3 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,90 (s, 2H), 4,78 (dd, 1H, J = 8,7, 4,5 Hz), 4,74 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,55 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,87 (dd, 1H, J = 12,1, 8,7 Hz), 2,79 (dd, 1H, J = 12,1, 4,5 Hz), 2,69 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,44 (m, 4H).

Ejemplo 78

Sales de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-hidroxi)etil)-2-hidroxi)metilfenol

i) Sal trifenilacetato

Se añadió ácido trifenilacético (1,81 g, 1 eq.) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-hidroxi)etil)-2-hidroxi)metilfenol (3,28 g) en etanol (20 ml) y la mezcla se calentó hasta 80°C obteniendo una solución. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y el producto resultante se filtró, se lavó con un poco de etanol, después se secó al vacío a 50° proporcionando el *compuesto del título* como un sólido cristalino blanco (4,3 g). P.f. (DSC) 131,9-134,2°C. El patrón de XRPD de este producto se muestra en la figura 1.

ii) Sal α-fenilcinamato

Se añadió ácido α-fenilcinámico (0,249 g) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-hidroxi)etil)-2-hidroxi)metilfenol (0,54 g) en isopropanol (5 ml). La solución se sembró con el producto y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 h. El producto se filtró, se lavó con un poco de isopropanol, después se secó al vacío a 50°C proporcionando el *compuesto del título* como un sólido blanco cristalino (0,56 g). P.f. (DSC) 116,1-117,9°C. El patrón de XRPD de este producto se muestra en la figura 2.

iii) Sal 1-naftoato

Se añadió ácido 1-naftoico (0,16 g, 0,97 mmol) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-hidroxi)etil)-2-hidroxi)metilfenol (0,46 g) en MIBK (5 ml) y la suspensión resultante se calentó hasta 80°C. Se dejó que la solución resultante se enfriase lentamente hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 20 h. El producto se filtró, se lavó con MIBK, después se secó al vacío a 50°C proporcionando el *compuesto del título* como un sólido (0,49 g). P.f. (DSC) 91,4-95,2°C.

El patrón de XRPD de este producto se muestra en la figura 3.

iv) Sal (R)-mandelato

Se añadió ácido (R)-mandélico (0,15 g) a una solución de 4-((R)-2-{6-[2-(2,6-diclorobenciloxi)etoxi]hexilamino}-1-hidroxi)etil)-2-hidroxi)metilfenol (0,48 g) en MIBK (5 ml) y la suspensión resultante se calentó hasta 80°C. Se dejó que la solución resultante se enfriase lentamente hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 20 h. El producto se filtró, se lavó con MIBK y después se secó al vacío a 50°C proporcionando el *compuesto del título* como un sólido (0,44 g).

El patrón de XRPD de este producto se muestra en la figura 4.

Ejemplo 79

10 Acetato de 4-((1R)-2-[(5-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}pentil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

i) 2-[(2-[(5-bromopentil)oxi]etoxi)metil]-1,3-diclorobenceno

Se preparó a partir de 2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etanol utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 77 ii).

TR de CLEM = 3,91 min.

15 ii) (5R)-3-(5-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}pentil)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se preparó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 21 iii).

TR de CLEM = 3,75 min.

iii) (1R)-2-[(5-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}pentil)amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se preparó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 xii).

20 TR de CLEM = 2,71 min.

iv) Acetato de 4-((1R)-2-[(5-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}pentil)amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

Se preparó usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 xiii).

TR de CLEM = 2,38 min, ES +ve 472, 474 y 476 (MH)⁺.

Ejemplo 80

25 Acetato de 4-((1R)-2-[[6-(2-[[3-(ciclopentilsulfonil)bencil]oxi]etoxi)hexil]amino]-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

i) Terc-butil-[[3-(ciclopentiltio)bencil]oxi]dimetilsilano

Se agitó terc-butil-[[3-(3-yodobencil)oxi]dimetilsilano (documento WO9513095) (1,44 g) en 1-metil-2-pirrolidona seca (15 ml) y trietilamina (4 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (110 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (258 mg) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió ciclopentilmercaptano (0,42 g) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó en un SPE de 50 g, eluyendo con un gradiente en etapas de diclorometano del 10% al 100%-ciclohexano dando el *compuesto del título* (1,09 g). TR de CLEM = 4,67 min.

ii) [3-(ciclopentiltio)fenil]metanol

Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 6 ml) se añadió a una solución de terc-butil-[[3-(ciclopentiltio)bencil]oxi]dimetilsilano (1,09 g) en THF seco (10 ml). La solución se agitó durante 18 h en atmósfera de nitrógeno y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE de sílice de 10 g, eluyendo con un gradiente en etapas de diclorometano del 10% al 100%-ciclohexano dando el *compuesto del título* (0,65 g). TR de CLEM = 3,3 min.

iii) (5R)-3-[6-(2-[[3-(ciclopentiltio)bencil]oxi]etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-

oxazolidin-2-ona

Una solución de [3-(ciclopentiltio)fenil]metanol (270 mg) en DMF seca (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 57 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h. Entonces se añadió metanosulfonato de 2-([6-((5R)-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)hexil]oxi)etilo (0,4 g) en DMF seca (2 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió una solución de tampón fosfato (pH 6,5) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE de sílice de 10 g, eluyendo con acetato de etilo del 10% al 20%-ciclohexano dando el *compuesto del título* (0,23 g). TR de CLEM = 4,08 min.

10 **iv) (5R)-3-[6-(2-([3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi)etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

Se añadió peryodato de sodio (333 mg) a una solución de (5R)-3-[6-(2-([3-(ciclopentiltio)bencil]oxi)etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (230 mg) en etanol (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h y el etanol se evaporó al vacío. La fase acuosa se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE de sílice de 10 g, eluyendo con un gradiente en etapas de acetato de etilo del 10% al 100%-ciclohexano, dando el *compuesto del título* (201 mg). TR de CLEM = 3,54 min.

20 **v) (5R)-3-[6-(2-([3-(ciclopentilsulfonil)bencil]oxi)etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona**

Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (60 mg; pureza del 57%) a una solución de (1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi)etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (106 mg) en DCM seco (5 ml), agitando en atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se dejó que la solución se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa de sulfito de sodio. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con sulfito de sodio acuoso, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en un cartucho de SPE de sílice de 5 g, eluyendo con un gradiente en etapas de acetato de etilo del 20% al 100%-ciclohexano dando el *compuesto del título* (96 mg). TR de CLEM = 3,68 min.

30 **vi) (1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfonil)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol**

El *compuesto del título* se preparó a partir de (5R)-3-[6-(2-([3-(ciclopentilsulfonil)bencil]oxi)etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 ii. El residuo se purificó en un cartucho SPE, eluyendo con metanol-diclorometano-amoniaco (10:90:1), dando el *compuesto del título*. TR de CLEM = 2,80 min.

35 **vii) Acetato de 4-((1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfonil)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol**

El *compuesto del título* se preparó a partir de (1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfonil)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol, mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 iii. TR de CLEM = 2,41 min, ES +ve 548 (M+H)⁺.

40 **Ejemplo 81**

Acetato de 4-((1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

i) (1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino)-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

45 El *compuesto del título* se preparó a partir de (5R)-3-[6-(2-([3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi)etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (ejemplo 80 iv) mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 ii). TR de CLEM = 2,69 min.

ii) Acetato de 4-((1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino)-1-hidroxi)etil)-2-(hidroximetil)fenol

50 El *compuesto del título* se preparó a partir de (1R)-2-([6-(2-([3-(ciclopentilsulfinil)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino)-1-(2,2-

dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 iii). TR de CLEM = 2,43 min, ES +ve 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

5 **Acetato de 4-((1R)-2-{{6-(2-{{6-(2-(ciclopentiltio)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino}-1-hidroxi}etil)-2-(hidroximetil)fenol**

i) **(1R)-2-{{6-(2-{{3-(ciclopentiltio)bencil]oxi)etoxi)hexil]hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol**

10 El compuesto del título se preparó a partir de (5R)-3-[6-(2-{{3-(ciclopentiltio)bencil]oxi)etoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 ii). TR de CLEM = 3,18 min.

ii) **Acetato de 4-((1R)-2-{{6-(2-{{3-(ciclopentiltio)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino}-1-hidroxi}etil)-2-(hidroximetil)fenol**

15 El compuesto del título se preparó a partir de (1R)-2-{{6-(2-{{3-(ciclopentiltio)bencil]oxi)etoxi)hexil]amino}-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol mediante un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 iii). TR de CLEM = 2,82 min, ES +ve m/z = 518 (M+H)⁺.

Actividad biológica

20 Las potencias de los compuestos mencionados anteriormente se determinaron utilizando melanóforos de rana transfectados con el adrenoceptor beta-2 humano. Las células se incubaron con melatonina induciendo la agregación de pigmentos. La dispersión de los pigmentos fue inducida por los compuestos que actúan sobre el adrenoceptor beta-2 humano. La actividad beta-2 agonista de los compuestos de ensayo se evaluó mediante su capacidad induciendo un cambio en la transmitancia de la luz a través de una monocapa de melanóforos (una consecuencia de la dispersión de los pigmentos). En el adrenoceptor beta-2 humano, los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 82 tienen unos valores de CI₅₀ menores que 1 μM.

25 Se determinó la potencia en los adrenoceptores beta-1 y beta-3 humanos en estudios funcionales utilizando células de ovario de hámster chino transfectadas bien con el adrenoceptor beta-1 humano o bien con el adrenoceptor beta-3 humano. Se evaluó la actividad agonista midiendo los cambios en el AMP cíclico intracelular. Para los compuestos particularmente preferidos de la invención, la selectividad por los adrenoceptores beta-2 frente a los adrenoceptores beta-1 fue de forma típica 10 o más veces mayor. La selectividad por los adrenoceptores beta-2 frente a los adrenoceptores beta-3 fue de forma típica 5 o más veces mayor.

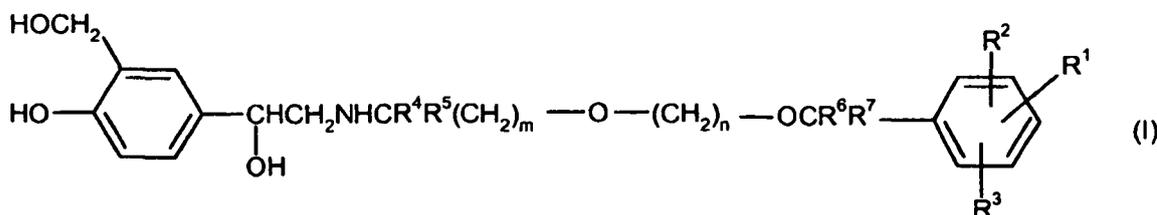
35 La aparición de la acción y la duración de la acción *in vitro* se evaluó en preparaciones de vías respiratorias perfusionadas aisladas (humanas o de cobaya). Los tejidos se contrajeron de forma eléctrica o mediante un espasmógeno. El agonista se perfundió sobre el tejido hasta que se logró una relajación máxima y se determinó la aparición de la acción. Entonces cesó la perfusión del agonista y se determinó la duración mediante el tiempo que tardó en restablecerse la respuesta contráctil. Para los compuestos particularmente preferidos de la invención, la aparición se produjo, de forma típica, en menos de 30 min. La duración fue, de forma típica, > 3 h.

40 Los compuestos particularmente preferidos de las formulaciones de inhalación son inhibidores potentes y de actuación larga del broncoespasmo inducido por histamina en cobayas conscientes. También muestran un índice terapéutico mejorado en cobayas conscientes (efectos broncoprotectores frente a efectos de disminución de la presión sanguínea) con relación a los broncodilatadores de agonistas de beta-2 de actuación larga establecidos.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención muestran biodisponibilidad oral baja en ratas y perros. En cultivos de hepatocitos humanos se metabolizan a productos que son significativamente menos potentes en el adrenoceptor beta-2 que el compuesto de origen.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición de inhalación que comprende un compuesto de fórmula (I)



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

5 m es un número entero de 2 a 8;

n es un número entero de 2 a 5;

con la condición de que m + n sea de 4 a 10;

10 R¹ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -XC(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XNR⁸SO₂R⁹, -XSO₂NR¹¹R¹², XNR⁸SO₂R⁹R¹⁰, -XNR⁹R¹⁰, XN⁺R⁸R⁹R¹⁰, -XNR⁸C(O)OR⁹, -XCO₂R⁹, -XNR⁸C(O)NR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, -XSR⁹, XSOR⁹ y -XSO₂R⁹;

15 o R¹ está seleccionado de -X-arilo, -X-hetarilo y -X-(ariloxi), cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquilo C₃₋₇), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH(cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), o hetarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

X es -(CH₂)_p- o alquenileno C₂₋₆;

p es un número entero de 0 a 6;

20 R⁸ y R⁹ están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo, heteril(alquilo C₁₋₆-) y aril(alquilo C₁₋₆-) y R⁸ y R⁹ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂(arilo), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), aril(alquilo C₁₋₆-), aril(alquenilo C₂₋₆-), aril(alquinilo C₂₋₆-), heteril(alquilo C₁₋₆-), -NHSO₂arilo, -NH(hetaril-alquilo C₁₋₆), -NHSO₂hetarilo, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)arilo o -NHC(O)hetarilo;

R¹⁰ está seleccionado de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₇;

25 R¹¹ y R¹² están seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo, hetarilo, heteril(alquilo C₁₋₆-) y aril(alquilo C₁₋₆-), o R¹¹ y R¹², junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros;

y R¹¹ y R¹² están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

30 cuando R¹ es -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁸ y R⁹ pueden formar, junto con la porción -NC(O)N- del grupo R¹ al que están unidos, un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros;

cuando R¹ es -XNR⁸C(O)OR⁹, R⁸ y R⁹ pueden formar, junto con la porción -NC(O)O- del grupo R¹ al que están unidos, un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros;

35 cuando R¹ es -XC(O)NR⁹R¹⁰ o -XNR⁸C(O)NR⁹R¹⁰, R⁹ y R¹⁰ pueden formar, junto con el nitrógeno al que están unidos, un anillo que contiene nitrógeno de 5, 6 o 7 miembros;

R² está seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, arilo, aril(alquilo C₁₋₆-), haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R³ está seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, arilo, aril(alquilo C₁₋₆-), haloalcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆;

R⁴ y R⁵ están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁴ y R⁵ no sea mayor que 4; y

R⁶ y R⁷ están seleccionados independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄, con la condición de que el número total de átomos de carbono en R⁶ y R⁷ no sea mayor que 4.

- 5 2.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 que es una composición en polvo seco que comprende un compuesto de fórmula (1) como se define en la reivindicación 1 y lactosa.
- 3.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 envasada para administración de dosis unitaria.
- 10 4.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 envasada para administración multidosis.
- 5.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 4 en la que la formulación está previamente medida.
- 15 6.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 5 en la que la formulación se mide previamente en un dispositivo de inhalación que comprende una tira alargada formada a partir de una lámina de base que tiene una pluralidad de huecos espaciados a lo largo de su longitud y una lámina de tapa sellada a ella de forma hermética pero que se puede desprender de la misma para definir una pluralidad de depósitos, teniendo cada depósito en su interior una formulación inhalable que contiene un compuesto de fórmula (1).
- 7.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 que es una composición de aerosol que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 y un propelente.
- 20 8.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el propelente es un hidrofluoroalcano.
- 9.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8 que es una formulación presurizada retenida en un bote cerrado con una válvula y ajustada dentro de un actuador provisto de una boquilla.
- 25 10.- Una formulación de inhalación de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 que contiene otro u otros ingredientes terapéuticos.
- 11.- Una formulación de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la que el compuesto de fórmula (I) es 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)fenol};
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 12.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 11 en la que el compuesto de fórmula (I) es la sal trifenilacetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)fenol}.
- 13.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 11 en la que el compuesto de fórmula (I) es la sal α-fenilcinamato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)fenol}.
- 35 14.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 11 en la que el compuesto de fórmula (I) es la sal naftoato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)fenol}.
- 15.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 11 en la que el compuesto de fórmula (I) es la sal (R)-mandelato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)fenol}.
- 40 16.- Una formulación de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-15 que contiene otro u otros ingredientes terapéuticos seleccionados de entre un inhibidor de PDE4, un corticosteroide y un agente anticolinérgico.
- 17.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 16 en la que el otro ingrediente terapéutico es el corticosteroide éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico.
- 45 18.- Una formulación de inhalación de acuerdo con la reivindicación 17 en la que el compuesto de fórmula (I) es la sal trifenilacetato de 4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietyl}-2-(hidroximetil)fenol} y el otro ingrediente terapéutico es el corticosteroide éster S-fluorometílico del ácido 6α,9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbotioico.

19.- El uso de una formulación de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una afección clínica para la cual está indicado un agonista de β_2 -adrenorreceptor selectivo.

cuentas/segundo

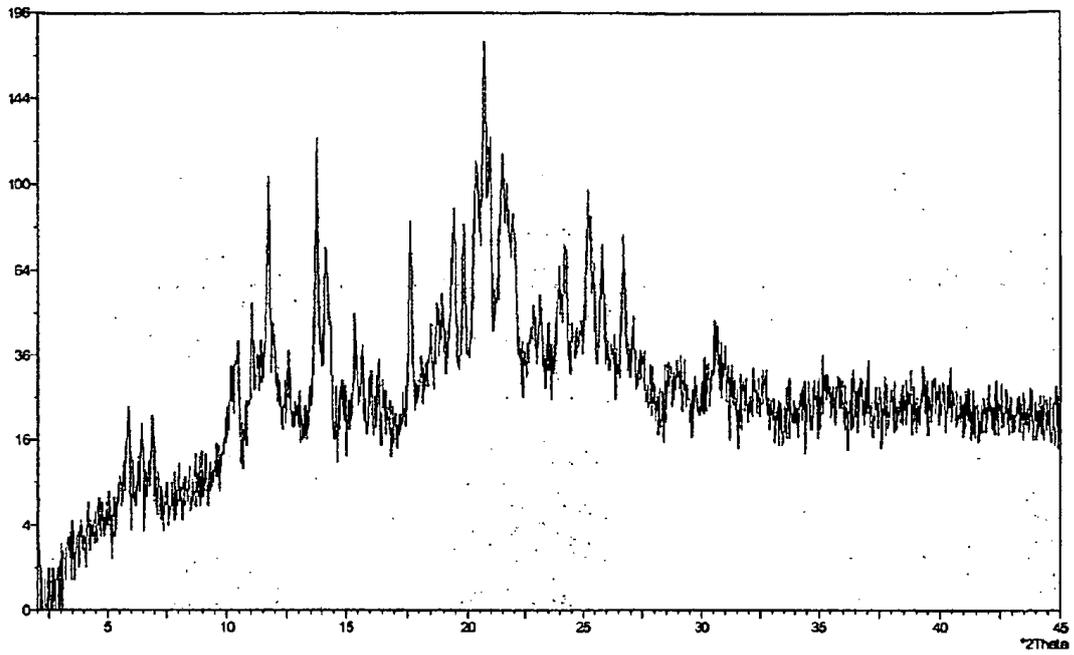


Figura 1

cuentas/segundo

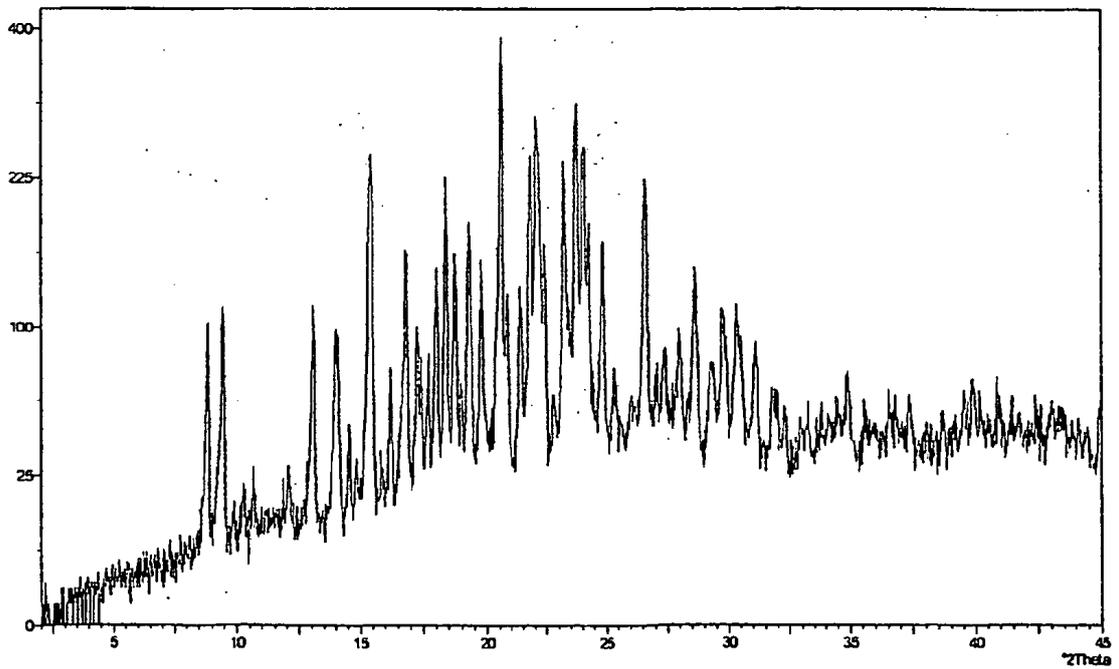


Figura 2

cuentas/segundo

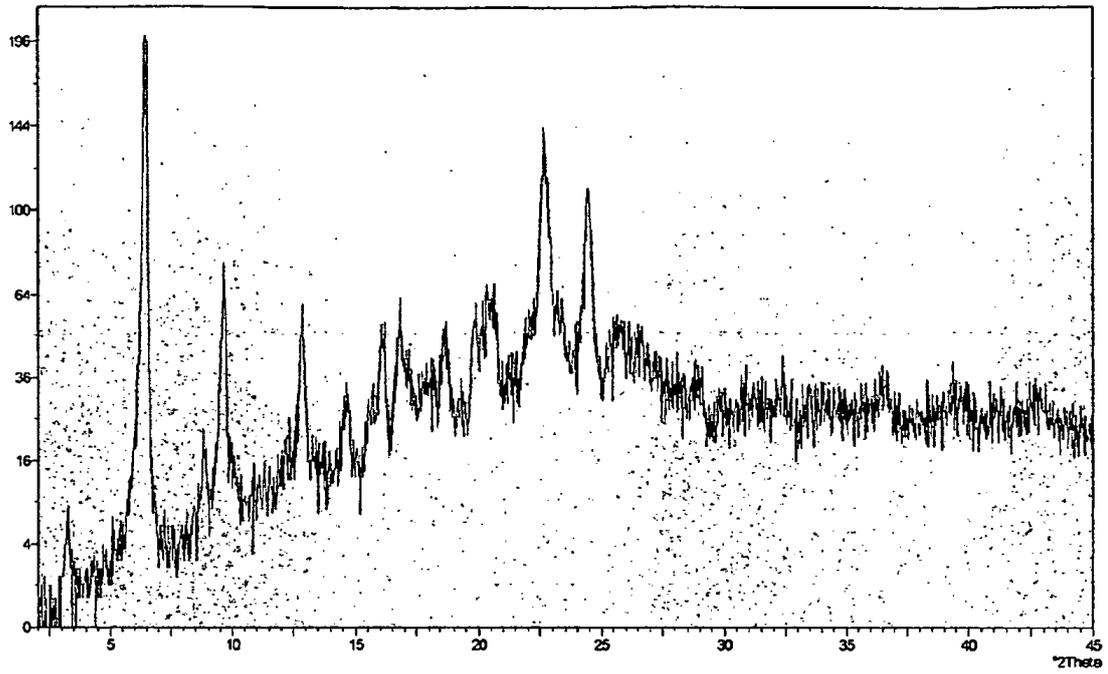


Figura 3

cuentas/segundo

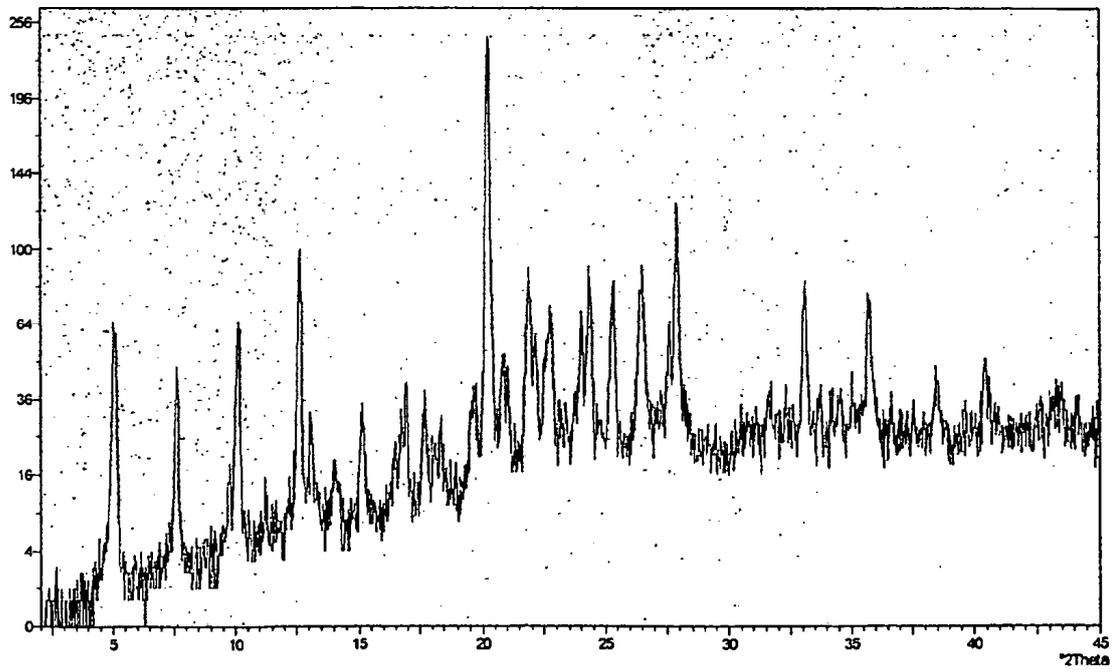


Figura 4