

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-122625- -00011-0000

Fecha: 2012-05-14 14:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 138

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **07.122.625**
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS FLUORADOS DE 4-(AMINO-1-HIDROXIETIL)FENOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR B2-ADRENÉRGICO**
Solicitante : ALMIRALL, S.A.
Fecha solicitud : 20 de noviembre de 2007

1. Yo, Oscar CORREA, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **71** notificado por fijación en lista del 05 de enero de 2012.

2. Mediante memorial radicado el día 24 de febrero de 2012 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **71**.

3. Mediante oficio No. **71** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

Menciona el Examinador que las reivindicaciones 10 y 13 no se encuentran soportadas en la descripción por cuanto las realizaciones dadas a conocer no incluyen compuestos que contengan sustituciones R3 y R4 con átomos de cloro y flúor.

De otro lado se señala que la reivindicación 1 no es concisa, toda vez que las definiciones para los radicales R3, R4, R5 y R6 corresponden a géneros funcionales que

también se encuentran sustituidos de manera amplia. El Examinador solicita restringir la solicitud a una generalización razonable de los compuestos sintetizados o probados.

3.2 Nivel inventivo

El Examinador considera que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1: GB 2140800 (Phenetanolamine Derivatives) y D2: "Review: Important Fluorinated Drugs in Experimental and Clinical Use" afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

Según los argumentos expuestos, la persona normalmente versada en la materia que pretenda obtener compuestos derivados de fentanolamina con características o parámetros estéricos, electrónicos y lipofílicos adecuados para ser agonistas del receptor β adrenérgico y que conozca el estado de la técnica (D1 y D2), estaría motivado a realizar la adición o la modificación bioisostérica de hidrógeno por flúor propuesto en D2 para los compuestos divulgados en D1 llegando así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite y novedad de la solicitud

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las reivindicaciones 10 y 13
- No se incluyen los sustituyentes R^5 y R^6
- Se limitan las definiciones de R^3 y R^4 como se indica a continuación:

R^3 se selecciona de hidrógeno y átomos de halógeno o grupos seleccionados de $-NH-CO-NH_2$ [ver ejemplo 11], hidantoíno [ver ejemplo 12], alquilo C_{1-4} [ver ejemplo 6] y alcoxi C_{1-4} [ver ejemplo 13]

R⁴ se selecciona de átomos de hidrógeno

Por lo tanto, es posible identificar que el pliego reivindicatorio se encuentra debidamente soportado en los ejemplos de la descripción y que no se incluye la materia objetada por el Examinador. De esta manera, se da respuesta a todas las objeciones que por falta de claridad y soporte formuló el Examinador. En consecuencia, las objeciones formuladas a este respecto se ven superadas.

4.2 Argumentos a favor de la patentabilidad de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 establece:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Siguiendo las directrices de la Decisión 486 y, específicamente, del artículo 18, se considera que una invención es inventiva cuando no resulta evidente a la vista de las enseñanzas de la técnica anterior, para una persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina: "Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad. Lo evidente consiste en la certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda (Ver proceso 13-IP-2010).

Por consiguiente, para que una anterioridad pueda afectar el nivel inventivo de una solicitud de patente, debe comprender enseñanzas claras y directas (obvias) para que la persona medianamente versada en la materia pueda considerarlas y aplicarlas para un fin determinado.

El Examinador considera que los compuestos reivindicados en la presente solicitud resultan obvios en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

A este respecto, respetuosamente nos apartamos de la opinión del Examinador y solicitamos la reconsideración de esta objeción, dada la siguiente información:

Según los argumentos expuestos por el Examinador, a pesar de que el documento D2 no haga referencia a modificaciones o reemplazos isostéricos en cadenas carbonatadas, se

puede establecer de manera obvia en qué parte de la molécula se requiere mayor interacción. El Examinador también considera que D2 sugiere en la parte introductoria que el cambio bioisostérico de hidrógeno por flúor permite, entre otras cosas, que la interacción fármaco-receptor se refuerce mejorando la interacción covalente entre el receptor y el ligando.

A este respecto y tal como se mencionó en respuesta al oficio No. 8767, a pesar de que el documento D2 sugiere dicha mejoría en la interacción gracias al cambio bioisostérico de hidrógeno por flúor, D2 **también describe que no todos los compuestos fluorados son mejores** comparados con sus homólogos no fluorados. En este sentido, se considera que las enseñanzas del documento D2 deben estudiarse en su totalidad y tomando como referencia la fecha de prioridad de la presente solicitud.

La persona medianamente versada en la materia puede establecer que D2 muestra que aunque el flúor incorporado en algunos ingredientes activos ha resultado en éxito clínico, en otros ingredientes activos **se ha observado una pérdida de potencia o efectos secundarios indeseados**.

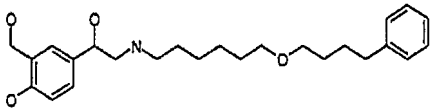
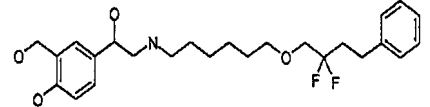
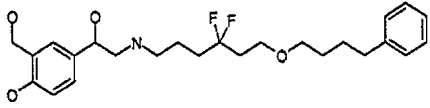
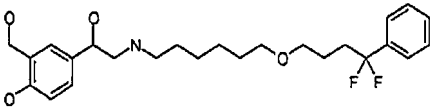
Por ejemplo, la página 28 de D2 describe cómo el Cerivastatin (5), el cual es un compuesto sustituido con flúor, ha sido retirado del mercado **debido a sus efectos adversos sobre el tejido muscular**. Igualmente, la página 29 describe el descenso de la actividad biológica de un compuesto bis-quinolina antimalárico sustituido por un grupo trifluorometilo (compuesto 16). Esta misma página describe que la Mefloquina (compuesto 17), que contiene dos grupos trifluorometilo en el grupo quinolina, **produce síntomas neuropsiquiátricos**. La página 29 también menciona que la halofantrina (compuesto 18), el cual es otro ejemplo de un compuesto que contiene un grupo trifluorometilo, **resulta ser cardiotoxico**, causando incluso **mortalidad inesperada**. De otro lado, la página 30 describe cómo el reemplazo bioisostérico de un átomo de cloro por un átomo de flúor en inhibidores topoisomerasa II genera la pérdida drástica e inesperada en potencia de los análogos 4-anilino-2-fluoro-4'-dimetilpodofilotoxina, debido a una probable interacción ADN-flúor.

Por lo tanto, es evidente que a partir de la **totalidad** de las enseñanzas del documento D2, la persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a reemplazar algunos átomos de hidrógeno por flúor.

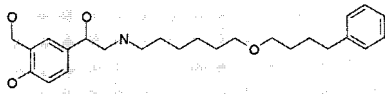
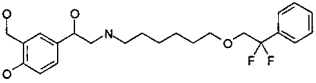
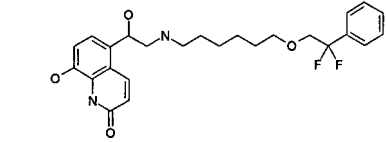
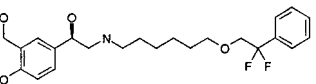
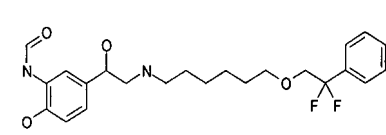
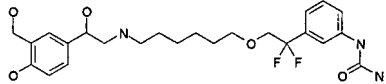
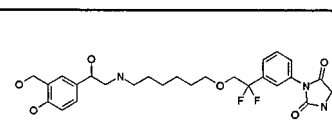
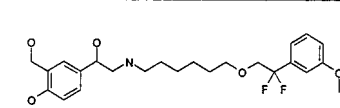
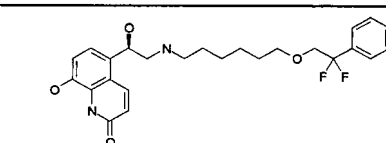
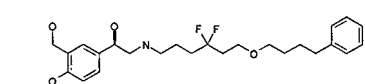
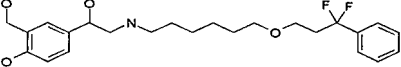
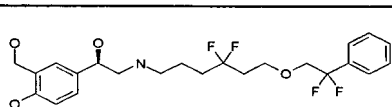
Ahora bien, en relación con los resultados experimentales presentados en respuesta al oficio No. 8767, se desea informar que el objetivo es demostrar la selectividad y por lo tanto el margen de seguridad que se puede determinar. A este respecto, se solicita tener en cuenta que aunque el solicitante no empleó la definición clásica del término "índice terapéutico", el objetivo

era demostrar una alta selectividad y por lo tanto un alto margen de seguridad mediante la comparación de la proporción entre el efecto cardiaco y el efecto broncodilatador. En la tabla presentada en respuesta al oficio No. 8767 (mostrada a continuación) se seleccionaron aquellos compuestos fluorados que resultan homólogos al compuesto 2 de D1. Estos compuestos presentan **un efecto broncodilatador muy elevado** (los valores de EC50 son a nivel nanomolar) a pesar de que este efecto broncodilatador era ligeramente inferior comparado con Salmeterol (valores de 9 y 5 nanomolar comparado con 2,9 nanomolar de Salmeterol). Adicionalmente, estos compuestos tienen una selectividad superior al Salmeterol, lo cual indica **un margen de seguridad mayor**, ya que el efecto cardiaco que presentan estos compuestos es muy inferior con respecto al del Salmeterol.

Tabla presentada en respuesta al oficio 6787: se compara la selectividad de los compuestos etanolamina de las fórmulas generales reveladas en D1, con respecto a los análogos fluorados, los cuales están ejemplificados en la presente solicitud. Así, se han comparado los ejemplos 1, 3 y 4 de la presente invención con el ejemplo 2 de D1 (Salmeterol).

EJEMPLOS	ESTRUCTURA	Aurícula izquierda EC ₂₀ , (nM)	Tráquea EC ₅₀ ,(nM)	Índice Terapéutico [aurícula izquierda EC ₂₀ /Tráquea EC ₅₀]
Ejemplo 2 de D1 (Salmeterol)		4400	2,9	1517
1		43000	9	4778
3		51000	5	10200
4		30000	5	6000

El Examinador ha manifestado que estos resultados experimentales, así como el ensayo para EC20 y la proporción EC50/EC50 no pueden ser considerados por falta de soporte en la descripción. Por lo tanto, se solicita atentamente tener en cuenta la siguiente tabla comparativa del efecto broncodilatador EC20 de la mayoría de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, comparado con Salmeterol:

COMPUESTO	ESTRUCTURA	Traquea Cobayo (To. Esp.) CE50 (nM)
Salmeterol		2,9
2		0,6
5		0,4
7		2
9		0,9
11		0,05
12		0,06
13		2
14		0,03
15		2
16		1,33
17		2,1

Los detalles experimentales relacionados la obtención de estos datos comparativos (EC50) están descritos con detalle en la memoria descriptiva, en particular en el ensayo C (páginas 94 a 96).

Tal como puede ser establecido a partir de lo anterior, todos los compuestos ejemplificados en la tabla presentan una alta potencia respecto al Salmeterol. **Todos los valores EC50 para los compuestos de la presente invención son incluso inferiores a 1 nM.**

Por lo tanto, es posible concluir que los compuestos de la presente invención son mucho más potentes comparados con el Salmeterol. Más aún, estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son **potentes** agonistas del receptor adrenérgico β_2 de larga duración **independientemente de la posición de los átomos de flúor** en la cadena metileno y de los diferentes sustituyentes existentes en los ejemplos de la presente invención.

El incremento en la selectividad constituye un efecto técnico inesperado, resultando un indicio claro del nivel inventivo de la presente solicitud sobre los compuestos revelados en D1, D2 o su combinación.

4.3 Conclusión

El documento D1, el documento D2 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de los compuestos de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes. Tal es el caso de Europa, patente No. EP 1 885 684 (B9), Estados Unidos, patente No. US 7 964 615 (B2) y Australia AU 2006249146 (B2). Igualmente, las oficinas de patentes de Japón, China, México y Perú han otorgado patentes para la presente invención.

8

Por otra parte, solicitamos tener en cuenta que la presente solicitud no puede ser negada con base en otros documentos que no hayan sido citados durante el trámite, **ya que dicho negación se opondría al texto y al espíritu del Artículo 45 de la Decisión 486 y violaría la garantía del debido proceso consagrada en el artículo 29 de la Constitución Política.**

4.4 Presentación de una solicitud divisional

Como consecuencia de las observaciones comunicadas en el oficio No. 71 y con fundamento en el artículo 36 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que faculta al solicitante para que en cualquier momento del trámite divida la solicitud en dos o más fraccionarias, presento junto con este escrito una solicitud de división de la materia de la presente solicitud, acompañada por la memoria descriptiva y pliego reivindicatorio conformado por 28 reivindicaciones.

Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de la fecha 20 de noviembre de 2007.

De acuerdo con el artículo 36 de la Decisión 486, manifiesto a ese Despacho que la materia de la presente solicitud queda cubierta por la prioridad Española No. P200501229 del 20 de mayo de 2005 y por lo tanto ésta no implica una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

En consecuencia, solicito a ese Despacho admitir a trámite la presente solicitud divisional.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones para la solicitud madre
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Solicitud de división de solicitud
- Memoria descriptiva de la solicitud divisional

- Pliego reivindicatorio de la solicitud divisional conformado por 28 reivindicaciones
- Recibo por concepto de presentación de solicitud
- Recibo por presentación de treinta (18) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$540.000
- Copia del poder otorgado a mí por el solicitante

Señor Director,



OSCAR CORREA
C.C. 79.524.634 de Bogotá
T.P.A. No. 71.027

COLO-17153-845-001-5
COLO-17153-841-025-5
COLO-06734-841-004-3
JMS\JMS\ID-216900\WPC17153
No. M-2012-216900\JMS



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Oscar CORREA
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 79.524.634 TP 71.027

4

Número de expediente: 07.122.625

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 14 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

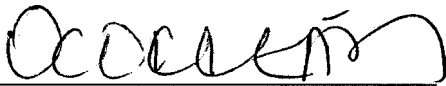
☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: OSCAR CORREA

FIRMA: 

C.C. 79.524.634 de Bogotá T.P.A. 71.027

LLG



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

SOLICITUD DE:

☐ Conversión.

☒ División

☐ Fusión

☐ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Oscar CORREA

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 79.524.634 TP 71.027

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____
De: _____
A: _____

5

DIVISIÓN

Expediente No: 07.122.625
No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____
Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 12-0041872

Comprobante de pago No.: 12-0041840

Comprobante de pago No.: 12-0041874

Comprobante de pago No.: 12-0039235

Comprobante de pago No.: 12-0027374

Fecha: 27 de abril de 2012

Fecha: 27 de abril de 2012

Fecha: 27 de abril de 2012

Fecha: 23 de abril de 2012

Fecha: 20 de marzo de 2012

8

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$590.000.00
- ☒ Comprobante de pago por 18 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$540.000.00.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☒ Copia de la Solicitud Divisional.

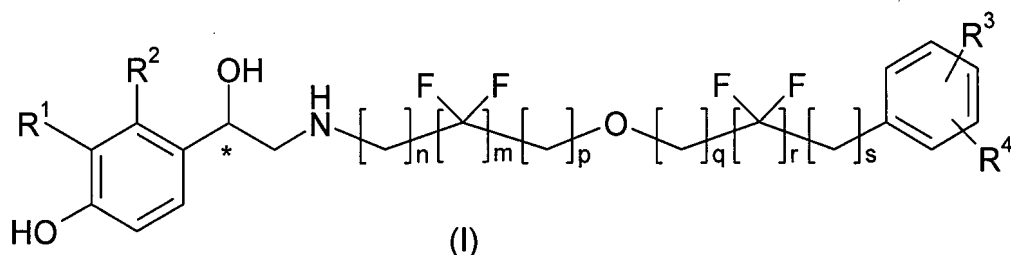
9	NOMBRE:	OSCAR CORREA	FIRMA: 
C.C. 79.524.634 de Bogotá T.P.A. 71.027			
LLG			

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 07.122.625. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 0071 notificado por fijación en lista del 05 de enero de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 20 de noviembre de 2007 y la prioridad que allí se reivindica del 20 de mayo de 2005

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 07.122.625

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- R^1 es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ y
 - R^2 es un átomo de hidrógeno; o
 - R^1 junto con R^2 forman el grupo $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-$ en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^1 y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R^2
 - R^3 se selecciona de hidrógeno y átomos de halógeno o grupos seleccionados de $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, hidantoíno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}
 - R^4 se selecciona de átomos de hidrógeno
 - n , p y q son, de forma independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4
 - m y s son, de forma independiente, 0, 1, 2 ó 3
 - r es 0, 1 ó 2
- con las condiciones de que:
- al menos uno de m y r no es 0
 - la suma $n+m+p+q+r+s$ es 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13
 - la suma $q+r+s$ es 2, 3, 4, 5 ó 6

o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus estereoisómeros.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de m y r es 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que la suma $m+r$ es 1.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $n+m+p+q+r+s$ es 8, 9 ó 10.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $q+r+s$ es 2, 3 ó 4.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que s es un número entero seleccionado de 0 y 1.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $n+p$ es 4, 5 ó 6.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $q+s$ es 1, 2, 3 ó 4.
9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo.
10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es un grupo metilo.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno.
12. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:
 - (R,S) -4-(2-([6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S) -4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S) -4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S) -4-(2-([6-(4,4-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S) -5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
 - (R,S) -4-[2-([6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol
 - 4-((1R)-2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
 - (R,S) -2-(Hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino)etil)fenol
 - (R,S) -[5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida
 - (R,S) -4-[2-([6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol

(R, S) - N -[3-(1,1-Difluoro-2-[[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi]etil)fenil]urea
 3-[3-(1,1-difluoro-2-[[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi]etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
 (R, S) -4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol
 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona
 4-((1*R*)-2-[[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
 (R, S) -4-(2-[[6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
 (R) -4-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
 (R, S) -4-(2-[[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, hidrocloreuro

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica que comprende de 1 µg a 100 µg de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la composición se formula para administración por inhalación.



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS FLUORADOS DE 4-(AMINO-1-HIDROXIETIL)

FENOL COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR B2-ADRENERGICO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
ALMIRALL S.A.

DOMICILIO _____
BARCELONA, ESPAÑA

74. APODERADO _____
OSCAR CORREA.
C.C. 79.524.634 de Bogotá

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1

☐ Conversión.

☒ División

☐ Fusión

☐ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ALMIRALL, S.A.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de España.

Dirección: Ronda General Mitre 151,
08022 Barcelona,
España

Domicilio: Barcelona,
España

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Oscar CORREA
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Número: 79.524.634 TP 71.027

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____
De: _____
A: _____

5

DIVISIÓN

Expediente No: 07.122.625
No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____
Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 12-0041872
Comprobante de pago No.: 12-0041840
Comprobante de pago No.: 12-0041874
Comprobante de pago No.: 12-0039235
Comprobante de pago No.: 12-0027374

Fecha: 27 de abril de 2012
Fecha: 27 de abril de 2012
Fecha: 27 de abril de 2012
Fecha: 23 de abril de 2012
Fecha: 20 de marzo de 2012

8

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa por \$590.000.oo

☒ Comprobante de pago por 18 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$540.000.oo.

☒ Poderes, si fuere el caso

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia de la Solicitud Divisional.

9	NOMBRE: OSCAR CORREA	FIRMA: 
C.C. 79.524.634 de Bogotá T.P.A. 71.027		
LLG		

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 07.122.625. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 0071 notificado por fijación en lista del 05 de enero de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 20 de noviembre de 2007 y la prioridad que allí se reivindica del 20 de mayo de 2005

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 07.122.625

Notaría
Sexta



DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2

DE LA ESCRITURA NUMERO: 5602
FECHA: 26/Octubre/2009

ACTO O CONTRATO:
PODER GENERAL
OTORGANTES:
ALMIRALL. S.A.
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA



CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL
SERVICIO PUBLICO
NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO: 5.602

CINCO MIL SEISCIENTOS DOS

FECHA: OCTUBRE VEINTISEIS /26/

DEL AÑO DOS MIL NUEVE (2009)

NOTARIA SEXTA (6ª) DE BOGOTA

D.C.-----

CLASE DE ACTO: PODER

RAZON SOCIAL : CAVELIER ABOGADOS

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, ante mí MARIA FERNANDA CASAS
COLL ----- Notaria Sexta (6a) ENCARGADA de

éste Círculo Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en
los siguientes términos: -----

CONSTANCIA SOBRE COMPARECENCIA Y DECLARACIONES ANTE
EL NOTARIO : -----

COMPARECIO : Con minuta (correo electrónico) el señor CARLOS
ALBERTO GALLÓN GIRALDO, mayor de edad, vecino de esta ciudad,
casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de
Bogotá, y dijo: -----

ESTIPULACIONES:

PRIMERA. Que obra en su calidad de representante legal de la
sociedad denominada CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera
4 No. 72-35, Bogotá, Colombia. -----

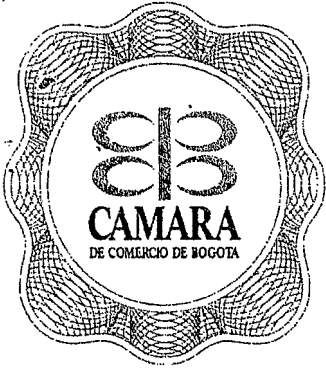
SEGUNDA: Que ALMIRALL, S.A., sociedad constituida y existente bajo
las leyes de España, domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022
Barcelona, España, designó a CAVELIER ABOGADOS como su
representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades
de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del
documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA. Que en su carácter de representante legal de CAVELIER
ABOGADOS, y en desarrollo de la facultad otorgada por ALMIRALL
S.A., confiere poder a los abogados OSCAR FERNANDO CORREA
BARBOSA, T.P.A. No. 71.027, identificado con cédula de ciudadanía

número 79.524.634 de Bogotá, **ROSA MARGARITA SANTACRUZ**, T.P.A. No. 49.434, identificada con cédula de ciudadanía número 35.501.911 de Suba (Bogotá, D.E.), **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen y **GERMAN HUMBERTO MARIN RUALES**, T.P.A. No. 64.239, identificado con cédula de ciudadanía número 79.155.665 de Bogotá, mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO. Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la



01



* 8 6 4 7 0 8 3 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE OCTUBRE DE 2009

HORA 09:14:44

09AL21015010

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

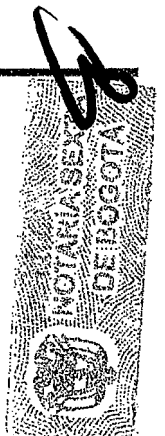
CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

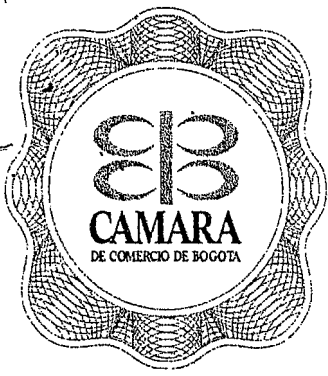
- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE OCTUBRE DE 2009 HORA 09:14:44

09AL21015010 PAGINA: 2 de 3

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00	VALOR: \$1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)	
CHAVARRO JORGE	C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA	C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL	C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
FERRERO WILLIAMSON EMILIO	C.C. 000000000438019
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO	C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00	VALOR: \$0.00
TOTALES	
NO. CUOTAS: 10,000.00	VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
--------	----------------



GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425
QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL
22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO
00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALLEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

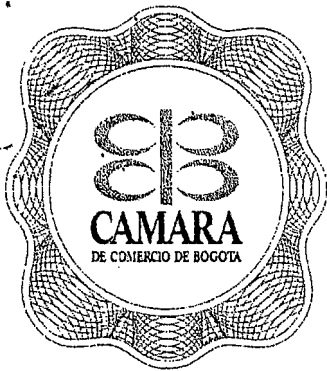
** REVISOR FISCAL **
 QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29
 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE
 (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 0000000002877024

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE * * *

* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *



01



* 8 6 4 7 0 8 3 3 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

15 DE OCTUBRE DE 2009

HORA 09:14:44

09AL21015010

PAGINA: 3 de 3

* * * * *

VALOR : \$ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



10767
CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA



Colombia

Poder general otorgado en el exterior con autenticación notarial y Apostille para patentes modelos de utilidad y diseños industriales, marca de fábrica y de servicio, nombres comerciales enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales licencias.

REPRESENTACION Y PODER

La que suscribe, ALMIRALL, S.A.

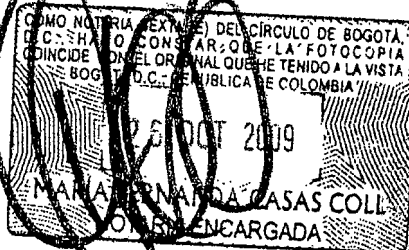
sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de España

domiciliada en Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, designa a GERMAN MARIN, tpa. 64239; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

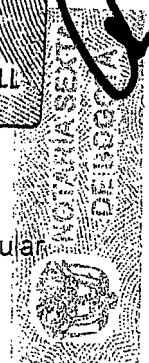
Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, renuncia voluntaria, y registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Firmado en la ciudad de Barcelona, el 21 de julio de 2009

Pío Orviz Pedro Berga
Apoderados



Legalización Consular



LEGITIMACIÓN: Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE: -----

Que reputo legítimas y auténticas, las firmas y rúbricas que anteceden, de DON PIO ORVIZ DIAZ y DON PEDRO BERGA MARTI, por ser de mí conocidas, puestas en este documento, en su condición de apoderados de la entidad mercantil "ALMIRALL, S.A." antes "LABORATORIOS ALMIRALL, S. A." en uso de los poderes que dicha Sociedad les tienen conferidos, los cuales están debidamente inscritos en el Registro Mercantil de Barcelona. -----

Esta legitimación se hace a los efectos previstos en el artículo 207.2 del Reglamento Notarial, en virtud de acta en la que ha quedado debidamente acreditada la representación de dichos señores en nombre de la Sociedad, de esta misma fecha y protocolo, número 1299.

Anotado en mi Libro Indicador del año 2.009 (Sección Segunda). Asiento 600. -----

En Barcelona, a 27 JUL. 2009



EL SIGNO, FIRMA Y RÚBRICA DEL NOTARIO QUE OBRAN EN ESTE FOLIO, HA SIDO APOSTILLADO Y ANOTADO BAJO EL NÚMERO 441497/2009 EN EL LIBRO REGISTRO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUNYA.

9J9847788

02/2009



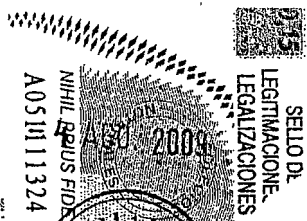
A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

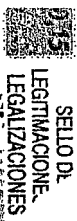
1. País ESPAÑA-----
El presente documento público -----
2. ha sido firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -----
3. quien actúa en calidad de Notario, en legitimación de firmas de
don Pio Orviz Díaz y don Pedro Berga Martí, en documento de --
representación y poder, en representación de ALMIRALL, S.A., --
conforme Acta, número 1299/2009, de fecha 27 de julio de 2009.
4. y está revestido del sello/timbre de su Notaría de -----
BARCELONA-----

CERTIFICADO

5. en BARCELONA----- 6. el día 4 de agosto de 2009-----
7. por DON JOSÉ ALBERTO MARÍN SÁNCHEZ, Vicedecano de la Junta ----
Directiva del Ilustre Colegio Notarial de Cataluña.-----
8. bajo el número: -44149/2009-----
9. Sello/timbre: 10. Firma:



A051111324



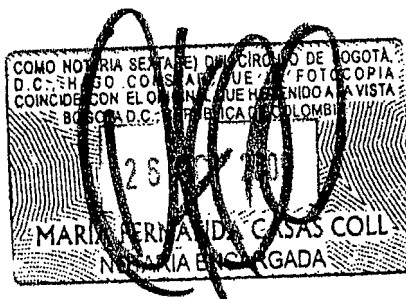
FE PÚBLICA
NOTARIAL



0146489576

Handwritten signature of José Alberto Marín Sánchez.

José Alberto Marín Sánchez
Vicedecano



AA 41728144



constitución y personería de la sociedad
CAVELIER ABOGADOS, igualmente
protocoliza copia autenticada del documento
de representación otorgado el día 21 de
julio de 2009 - - - - -

documento que está debidamente legalizado Apostille % - - - - -

[illegible]

Firmado por DON SALVADOR CARBALLO CASADO -Notario - - - - -

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. -----

HASTA AQUI LA MINUTA

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION : Leída la presente escritura pública por el Compareciente y habiendosele hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartió su aprobación y en constancia la firma por ante mí el Notario que AUTORIZA.

DERECHOS NOTARIALES : RESOLUCION 9500 del 31 de diciembre
año 2008, \$ 41.610.00 - - IVA. \$ 10.298 - - - - -

PAPEL NOTARIAL : Esta escritura se extendió en las hojas de papel sellado números : AA- 41728145 - 41728144 - - - - -

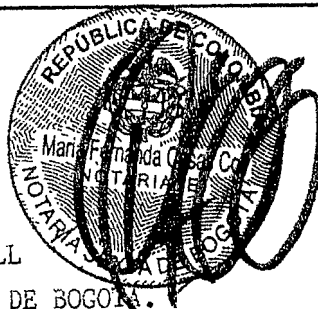
EN BLANCO... EN BLANCO

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

CC.No. 19. 866.425 Bm

Representante legal **CAVELIER ABOGADOS**

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO



MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA.



ES FIEL Y SEGUNDA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERIO 5602 DE FECHA 26 DE OCTUBRE DE 2009.

COPIA QUE EXPIDO EN 7 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES , LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 02 DE DICIEMBRE DE 2009

RESOLUCION 01 DE 2008

POR LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.

AMPARO Y JUAN F. GARCIA TIRO.
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA.



DERIVADOS FLUORADOS DE 4-(2-AMINO-1-HIDROXIETIL)FENOL COMO
AGONISTAS DEL RECEPTOR β 2 ADRENÉRGICO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a nuevos agonistas del receptor β 2 adrenérgico. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procedimientos de uso de dichos compuestos para tratar enfermedades asociadas con actividad del receptor β 2 adrenérgico y a procedimientos e intermedios
10 útiles para preparar dichos compuestos.

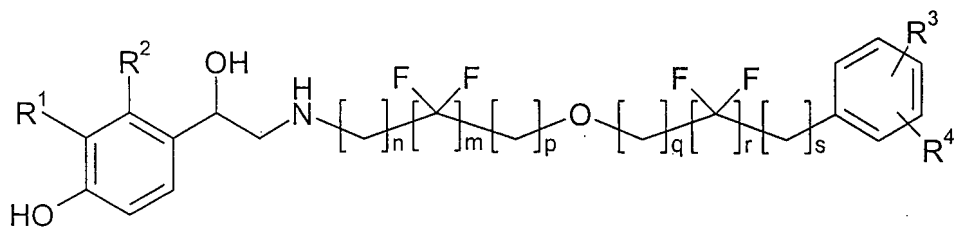
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los agonistas del receptor β 2 adrenérgico se conocen por ser fármacos eficaces para el tratamiento de enfermedades pulmonares tales como asma y enfermedad pulmonar
15 obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema). Los agonistas del receptor β 2 adrenérgico también son útiles para tratar parto prematuro, glaucoma y son potencialmente útiles para tratar trastornos neurológicos y trastornos cardíacos.

A pesar del éxito que se ha conseguido con ciertos agonistas del receptor β 2
20 adrenérgico, los agentes actuales poseen menos potencia, selectividad, inicio y/o duración de la acción de la deseada. Así, existe la necesidad de otros agonistas del receptor β 2 adrenérgico que tengan propiedades mejoradas. Agentes preferidos puede poseer, entre otras propiedades, una potencia, selectividad, inicio de acción mejorados, márgenes de seguridad mejorados, ventana terapéutica y/o duración de la acción
25 mejorados.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona nuevos compuestos que poseen actividad agonista del receptor
30 β 2 adrenérgico. Por consiguiente, se proporciona un compuesto de la invención que es un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

5

R^1 es un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHC(O)H}$ y

- R^2 es un átomo de hidrógeno; o
- R^1 junto con R^2 forman el grupo $-\text{NH}-\text{C(O)}-\text{CH}=\text{CH}-$, estando el átomo de nitrógeno unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que tiene R^1 y estando el átomo de carbono unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que tiene R^2

10

- R^3 se selecciona de hidrógeno y átomos de halógeno o grupos seleccionados de $-\text{SO}-\text{R}^5$, $-\text{SO}_2-\text{R}^5$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, hidantoína, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$
- R^4 se selecciona de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4}
- R^5 es un grupo alquilo C_{1-4} o grupo cicloalquilo C_{3-8}
- R^6 se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4}
- n , p y q son, de forma independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4
- m y s son, de forma independiente, 0, 1, 2 ó 3
- r es 0, 1 ó 2

15

con las condiciones de que:

20

- al menos uno de m y r no es 0
- la suma $n+m+p+q+r+s$ es 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13
- la suma $q+r+s$ es 2, 3, 4, 5 ó 6

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

25

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además combinaciones que comprenden un compuesto de la invención y

uno o más agentes terapéuticos adicionales y composiciones farmacéuticas que comprenden dichas combinaciones.

La invención proporciona además un procedimiento para tratar una enfermedad o estado patológico asociado con actividad del receptor $\beta 2$ adrenérgico (por ejemplo, una
5 enfermedad pulmonar como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, o inflamación) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. La invención proporciona además un
10 procedimiento de tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos diferentes.

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

La invención también proporciona un compuesto de la invención tal como se describe en la presente memoria para usar en terapia médica, así como el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de una formulación o medicamento para tratar una
20 enfermedad o estado patológico asociado con actividad del receptor $\beta 2$ adrenérgico (por ejemplo, una enfermedad pulmonar tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco o inflamación) en un mamífero.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

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

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

- 5 (a) prevenir la aparición de enfermedad o estado médico patológico, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) aliviar la enfermedad o estado médico patológico, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o estado médico patológico en un paciente;
- 10 (c) suprimir la enfermedad o estado médico patológico, es decir, ralentizar el desarrollo de la enfermedad o estado médico patológico en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o estado médico patológico en un paciente.

15 La expresión "enfermedad o estado patológico asociado con actividad del receptor $\beta 2$ adrenérgico" incluye todos los estados de enfermedad y/o estados que son reconocidos en la actualidad o que se encuentren en un futuro, que estén asociados con actividad del receptor $\beta 2$ adrenérgico. Tales estados de enfermedad incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), así como

20 trastornos neurológicos y trastornos cardíacos. La actividad del receptor $\beta 2$ adrenérgico también es conocida por estar asociada con parto prematuro (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 98/09632), glaucoma y ciertos tipos de inflamación (véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 99/30703 y la publicación de solicitud de patente EP 1 078 629).

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

30 aceptables.

5 Sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico) y similares. Sales particularmente preferidas son las derivadas de los ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, xinafoico y tartárico.

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

15 Sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como, arginina, betaína, cafeína, colina N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, 20 piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

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

30 Se apreciará que el término "o una de sus sales farmacéuticamente aceptable o solvato de sus estereoisómeros" se desea que incluya todas las combinaciones de sal, solvatos y

estereoisómeros, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I).

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

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

20

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

25

En una realización, los compuestos de la presente invención tienen al menos uno de m y r con un valor de 1.

30

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen la suma m+r con un valor de 1.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen la suma $n+m+p+q+r+s$ con un valor de 8, 9 ó 10.

5 En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen la suma $q+r+s$ con un valor de 2, 3 ó 4.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen s con un valor de 0 ó 1.

10 En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen la suma $n+p$ con un valor de 4, 5 ó 6.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen la suma $q+s$ con un valor de 1, 2, 3 ó 4.

15 En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen R^3 seleccionado del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo.

20 En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen R^3 seleccionado del grupo consistente en un átomo de cloro o flúor.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen R^3 que es un grupo metilo.

25 En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen R^4 que es un átomo de hidrógeno.

30 En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen R^4 que es un átomo de cloro.

En otra realización más, los compuestos de la presente invención tienen m y s con un valor de 0, r y q con un valor de 1, la suma de n y p con un valor de 6 y R^5 y R^6 que son ambos átomos de hidrógeno.

35

Son de particular interés los compuestos:

- (R,S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- 5

(R,S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- 10

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

(R,S)-5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

(R,S)-4-[2-([6-(2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol
- 15

4-((1R)-2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-2-(Hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino)etil)fenol
- 20

(R,S)-[5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida

(R,S)-4-[2-([6-(2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-N-[3-(1,1-Difluoro-2-([6-(2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)etil)fenil]urea
- 25

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

(R,S)-4-[2-([6-(2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol
- 30

5-((1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

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

(R,S)-4-(2-([6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol
(R,S)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, hidrocioruro

5

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

La invención comprende también composiciones farmacéuticas que comprenden una
10 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se ha definido antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende
15 además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos diferentes.

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

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

25 En una realización preferida de la presente invención la combinación comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido antes en la presente memoria y un fármaco seleccionado del grupo consistente en propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico y éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-ilico) del ácido
30 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico.

La invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o estado
35 patológico en un mamífero asociado con actividad del receptor β 2 adrenérgico, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente

eficaz de una composición farmacéutica que comprende un agonista de receptor β_2 adrenérgico conforme a la presente invención. Es de particular relevancia el procedimiento aplicado al tratamiento de una enfermedad o estado patológico que es una enfermedad pulmonar, preferiblemente asma u enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

5

El procedimiento de tratar una enfermedad también se puede aplicar dentro del alcance de la presente invención al tratamiento de una enfermedad o estado patológico seleccionado del grupo consistente en parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardíacos e inflamación.

10

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones y similares), también se pueden usar otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolvente particulares usados, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica por procedimientos rutinarios de optimización.

15

20

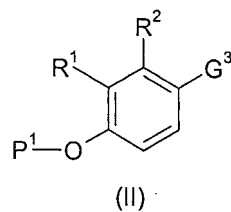
Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas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

25

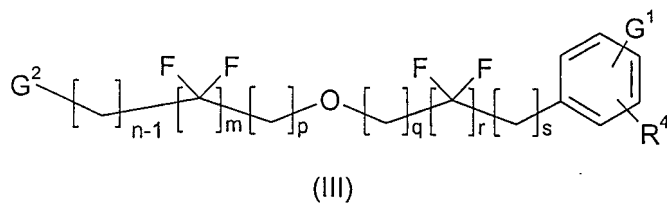
30

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

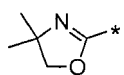
En general los compuestos de fórmula (I) se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II):



- 5 en la que R¹ y R² son como se han definido antes en la presente memoria, P¹ es un grupo protector de hidroxilo convencional tal como un grupo bencilo; con un compuesto de fórmula (III):



- 10 en la que n, m, p, q, r y s son como se han definido antes en la presente memoria y G¹ es un grupo seleccionado de :



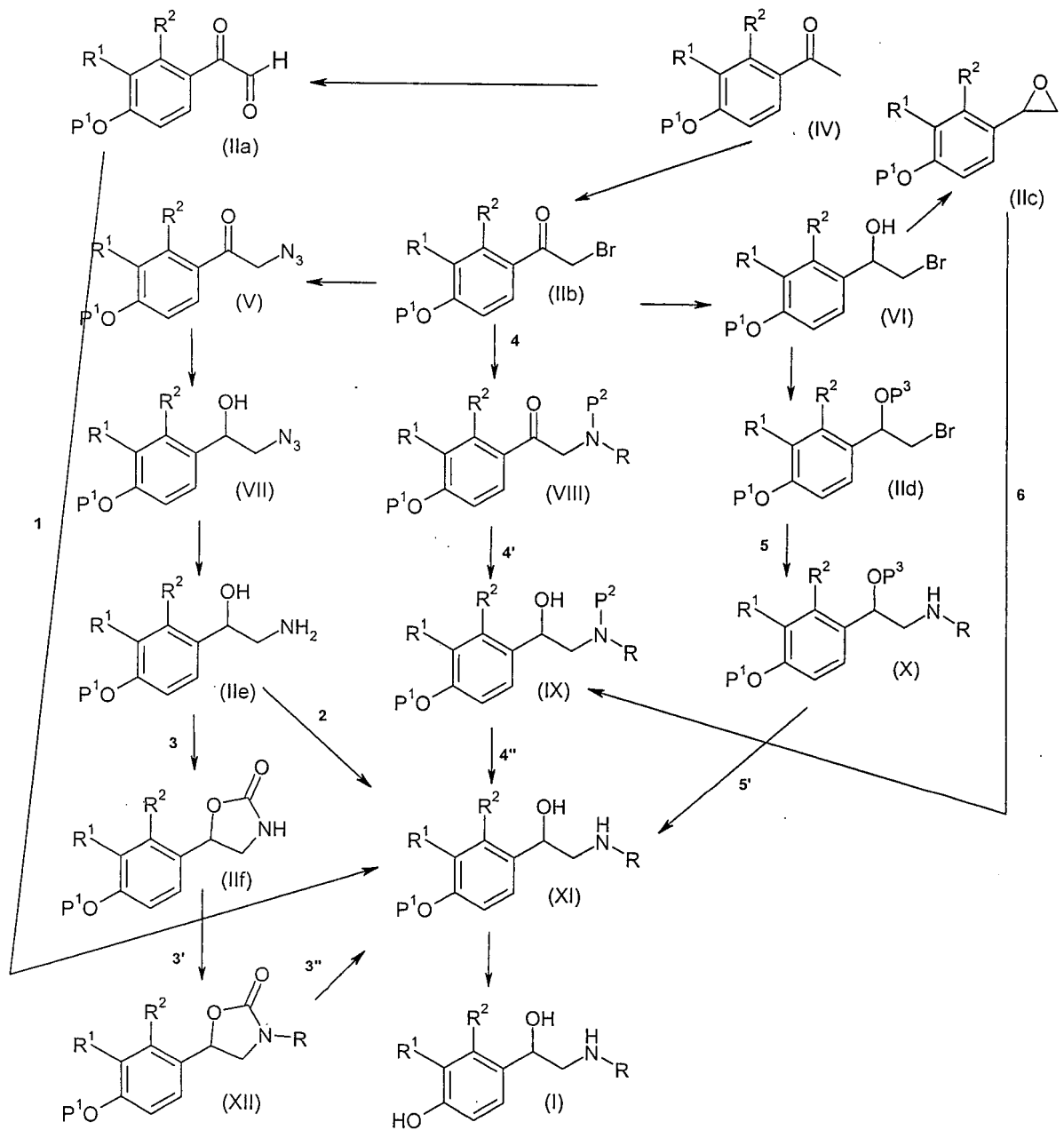
, átomos de hidrógeno o de halógeno o grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, S-R⁵, SO-R⁵ y SO₂-R⁵, siendo R⁵ un alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ y R⁴ se selecciona de átomo de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₄.

15

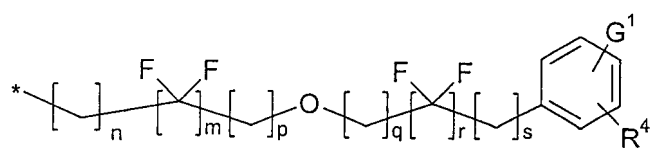
La naturaleza de los grupos reactivos G³ y G² depende de la reacción de acoplamiento que se emplea para obtener los compuestos de fórmula (I). Las diferentes reacciones de acoplamiento entre el compuesto (II) (el resto feniletanolamina) y el compuesto (III) correspondiente (el resto fluorado) se resumen en el Esquema 1 y se describen a

20 continuación.

Esquema 1



en el que R representa un grupo de fórmula:



En una primera alternativa fenilglioxales de fórmula (IIa) (que corresponden a compuestos de fórmula general (II) en la que G^3 es un grupo $-\text{CO}-\text{CHO}$) pueden reaccionar con un compuesto de fórmula (IIIb) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) dando, en una etapa de alquilación reductora, intermedios de fórmula (XI). Esta etapa se puede conseguir en una diversidad de disolventes como tetrahidrofurano, alcoholes como metanol, etanol o alcohol isopropílico, así como una mezcla de disolventes tales como metanol/tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido/metanol, variando la temperatura de 5° a 100° C; más específicamente de 15° a 70° C. El agente reductor puede ser un hidruro como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, así como hidrógeno más un catalizador de hidrogenación como paladio sobre carbón.

En una segunda alternativa, se pueden hacer reaccionar aminoalcoholes de fórmula (IIe) (que corresponde a compuestos de fórmula general (II) en la que G^3 es un grupo $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$) con un compuesto aldehído de fórmula (IIIc) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CHO}$) dando, en un proceso de alquilación reductora análogo, los mismos intermedios de fórmula (XI). Esta etapa se lleva a cabo en condiciones y disolventes similares a la que se ha descrito antes.

En una tercera alternativa, se convierten los compuestos de fórmula (IIe) (que corresponde a compuestos de fórmula general (II) en la que G^3 es un grupo $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}_2$) en derivados de oxazolidinonas correspondientes de fórmula (IIb) (que corresponde a compuestos de fórmula general (II) en la que G^3 es un grupo oxazolidinona) por medio de un reactivo de carbonilación como biscarbonildiimidazol o un proceso en dos etapas que conlleva primero tratar con dicarbonato de di-terbutilo para dar el derivado de N-BOC correspondiente y la posterior ciclación con una base como hidruro sódico. Las oxazolidinonas resultantes de fórmula (IIb) pueden reaccionar con un agente alquilante de fórmula (IIId) o (IIIf) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{Br}$ o un grupo $-\text{CH}_2\text{OMs}$ (constituyendo Ms un grupo mesilato)) en presencia de una base como hidruro sódico para dar intermedios de fórmula (XII). La posterior hidrólisis del resto oxazolidinona por medio de un reactivo básico como hidróxido alcalino o alcóxido como trimetilsilanolato de potasio proporciona el compuesto de fórmula (XI) (que corresponde a compuestos de fórmula general (II) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$).

- En una cuarta alternativa, los bromuros de fenacilo de fórmula (Iib) (en la que G^3 es un grupo $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Br}$) pueden reaccionar con aminas protegidas de fórmula (IIIe) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{P}^2$, siendo P^2 un grupo protector de amina convencional tal como un grupo bencilo), para dar cetoaminas de fórmula (VIII). Este proceso se puede llevar a cabo en muchos disolventes como tetrahidrofurano o diclorometano en presencia de un secuestrante de ácidos como una amina terciaria como trietilamina y a temperaturas de 5 a 60° C. Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden reducir entonces para dar los aminoalcoholes de fórmula (IX).
- Esta etapa se puede conseguir en una diversidad de disolventes, como tetrahidrofurano, alcoholes como metanol, etanol o alcohol isopropílico, así como una mezcla de disolventes tales como metanol/tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido/metanol, variando la temperatura de 5° a 100° C; de forma más específica, de 15° a 70° C. El agente reductor puede ser un hidruro como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico así como hidrógeno más un catalizador de hidrogenación como paladio sobre carbón. Finalmente, el grupo protector - normalmente un grupo bencilo- se puede retirar por medio de hidrogenación con los mismos catalizadores y condiciones descritos antes, proporcionando los compuestos de fórmula (XI).
- En una quinta alternativa, las bromohidrinas de fórmula (IId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (II) en la que G^3 es un grupo $-\text{CH}(\text{OP}^3)-\text{CH}_2-\text{Br}$ (siendo P^3 un grupo protector de hidroxilo convencional tal como éter sililo)) pueden alquilar aminas primarias de fórmula (IIIff) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) dando intermedios de fórmula (X). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un secuestrante de ácidos, tal como una amina terciaria o bicarbonato sódico, en una diversidad de disolventes como dioxano, dimetilsulfóxido y también sin disolvente, en un intervalo de temperaturas de 60° a 140° C. La retirada del grupo protector PG, normalmente un éter sililo, se consigue por medio de un anión fluoruro, por ejemplo en forma de una sal de amonio cuaternario como fluoruro de tetrabutilamonio, dando los intermedios de fórmula (XI).

- En una sexta alternativa, los epóxidos de fórmula (IIc) (que corresponde a compuestos de fórmula general (II) en la que G^3 es un grupo oxirano) también pueden reaccionar con aminas protegidas de fórmula (IIIe) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{P}^2$, siendo P^2 un grupo protector de amina

convencional tal como un grupo bencilo), para dar los intermedios de fórmula (IX). Este proceso se puede llevar a cabo en muchos disolventes como alcoholes, tetrahidrofurano o sin disolvente alguno, en un intervalo de temperaturas de 20° a 140 °C.

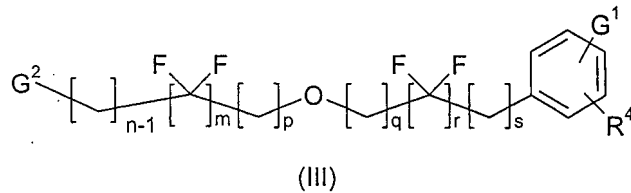
- 5 Como etapa final, se desprotegen los compuestos de fórmula (XI) a los compuestos deseados de fórmula (I) por medios convencionales. Cuando el grupo protector P¹ es un grupo bencilo, la desbencilación se lleva a cabo con hidrógeno y un catalizador de hidrogenación como paladio sobre carbón. Esta etapa se consigue usando una diversidad de disolventes como alcoholes, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos y en un medio
10 neutro o ligeramente ácido. La presión de hidrógeno varía de $6,90 \times 10^4$ a $2,76 \times 10^5$ Pa y la temperatura de 10° a 30°C.

- Los intermedios de fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe) y (IIf) se pueden obtener por procedimientos bien conocidos en la bibliografía partiendo de los fenilglioxales de fórmula
15 (IIa) o de los hidratos correspondientes- preparados a partir de las acetofenonas correspondientes de fórmula (IV) (por ejemplo, véase el documento EP 85166454, ejemplo 2; documento US 4.753.962 descripción 54 o documento GB 1247370, ejemplo 1).

- 20 Por ejemplo, se pueden obtener las feniletanolaminas de fórmula (IIe) siguiendo procedimientos descritos en J. Med. Chem., 1976, 19(9), 1138, compuesto 19; documento DE 2461861, ejemplo 24. Los bromuros de fenacilo de fórmula (IIb) se pueden obtener siguiendo procedimientos descritos en Chem. Pharm. Bull., 1977, 25(6), 1368, compuesto II; J. Med. Chem., 1974, 17(1), 49; documento EP 85166454, ejemplo
25 1). Las bromohidrinas protegidas de fórmula (IId) se pueden obtener siguiendo procedimientos descritos en el documento US2004059116 ejemplo 9C, documento WO 2004/011416 ejemplo 2 y documento WO 2004/016578 Ejemplo 1ii. Los oxiranos de fórmula (IIc) se pueden obtener siguiendo procedimientos descritos en el documento WO 01036375, preparación 12; J. Med. Chem., 1974, 17(1), 55).

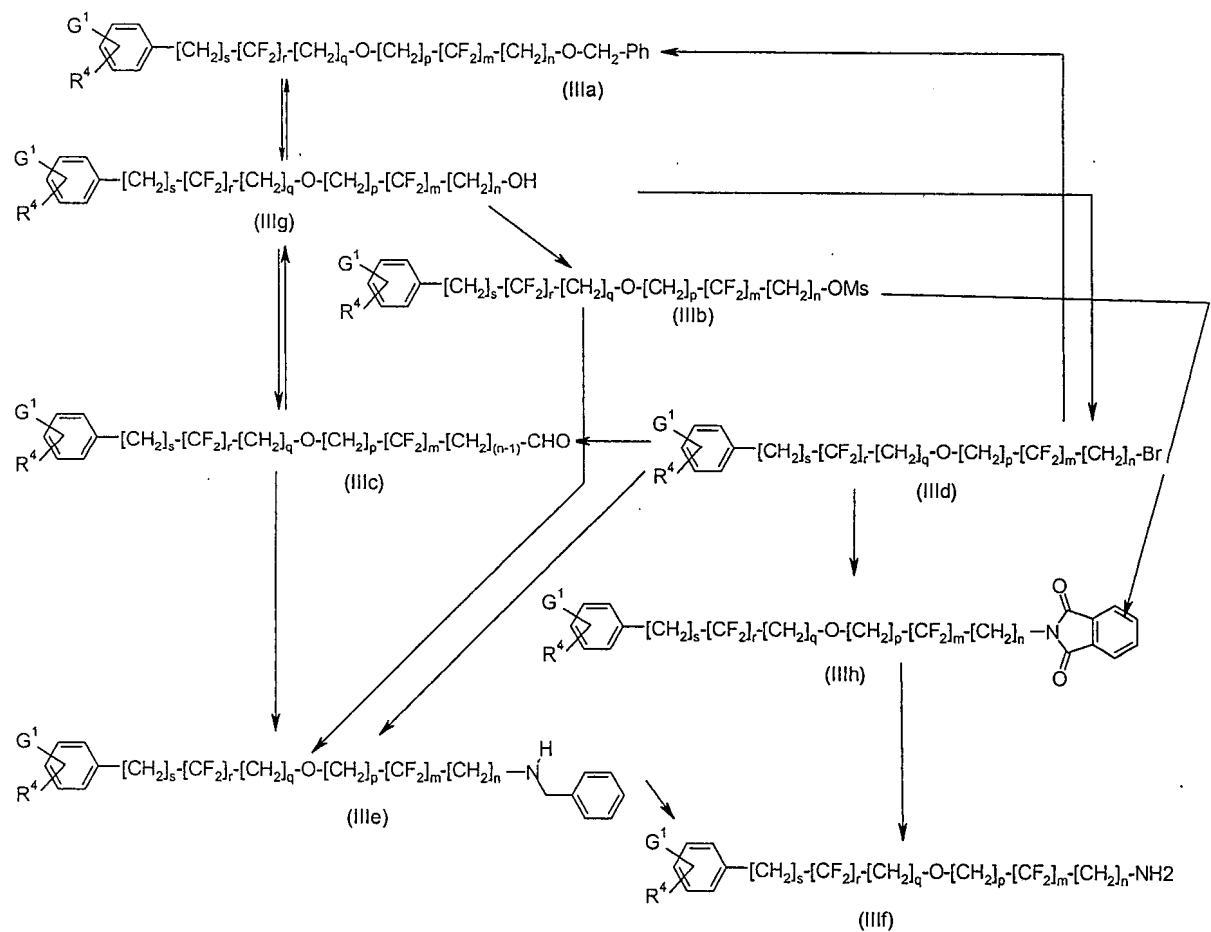
- 30 Muchos de estos intermedios también pueden existir en una forma enantioméricamente pura (véase, por ejemplo, Organic Process Research & Development 1998, 2, 96; Tetrahedron Lett., 1994, 35(50), 9375; documento WO 02070490 ejemplo 1/X; EP 0147719).

Como se ha explicado antes, la naturaleza del grupo G^2 en los compuestos de fórmula (III) depende de la reacción de acoplamiento seguida para obtener compuestos (I) de la presente invención. El Esquema 2 ilustra la interconversión de compuestos de fórmula (III) que tienen diferentes grupos G^2 .



5

Esquema 2



10 en el que G^1 , R^4 , n , m , p , q , r y s son como se han definido antes.

La hidrogenación de compuestos de fórmula (IIIa) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-CH_2-OBz$) proporciona alcoholes de fórmula (IIIg) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un

grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$). La reacción se puede llevar a cabo con un catalizador tal como paladio sobre carbón o dióxido de platino, en un disolvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo o dimetilformamida, a una temperatura desde temperatura ambiente a 70°C y a una presión de $1,38 \times 10^5$ a $2,76 \times 10^5$ Pa.

5

Los alcoholes de fórmula (IIIg) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$) pueden reaccionar con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo para dar compuestos de fórmula (IIIa) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III) en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OBz}$). La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro de sodio, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de base tal como bromuro de tetrabutilamonio, con un disolvente tal como agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura de 20° a 100°C .

10

15

Los derivados de bromo de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-Br}$) se pueden obtener a partir de alcoholes de fórmula (IIIg) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$) mediante reacción con bromuro de litio, tribromuro de fósforo, ácido bromhídrico, tetrabromuro de carbono o bromuro de tionilo, opcionalmente con un catalizador tal como trifenilfosfina con un disolvente tal como piridina, benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetonitrilo, éter etílico, tetrahidrofurano o acetona y a una temperatura de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

20

25

Los compuestos de fórmula (IIIa) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OBz}$) también se pueden obtener a partir de derivados bromados de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-Br}$) y alcohol bencílico. La reacción se puede llevar a cabo siguiendo los mismos procedimientos experimentales descritos para la reacción de alcoholes de fórmula (IIIg) y bromuro de bencilo o cloruro de bencilo.

30

Los alcoholes de fórmula (IIIg) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$) se pueden convertir en compuestos de fórmula (IIIb) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OMs}$) mediante reacción con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, con un disolvente tal como cloruro de

35

metileno, cloroformo o tetrahidrofurano y a una temperatura de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente.

La oxidación de derivados bromados de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-Br$) con un oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina, N-óxido de 2-dimetilamino-N,N-dimetilanilina, N-óxido de piridina o N-óxido de trimetilamina proporciona compuestos de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-COH$). La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los aldehídos de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-COH$) se pueden obtener también por oxidación de alcoholes de fórmula (IIIf) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-OH$) por reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o reactivo de Dess-Martin en un disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C.

Los alcoholes de fórmula (IIIf) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-OH$) también se pueden sintetizar por reducción de aldehídos de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-COH$). La reacción se puede llevar a cabo con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los derivados bromados de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-Br$) y compuestos de fórmula (IIIf) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-OMs$) pueden reaccionar con ftalimida potásica dando compuestos de fórmula (XIV). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o tetrahidrofurano, opcionalmente con un catalizador tal como

bromuro de (n-hexadecil)tri-n-butilfosfonio y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

5 La reacción de compuestos de fórmula (IIIh) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo ftalimidometilo) con hidrazina en un disolvente tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano y a una temperatura de 50 a 90 °C proporciona aminas de fórmula (IIIf) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-NH_2$).

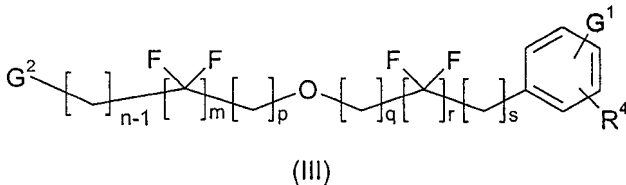
10 Las aminas de fórmula (IIIf) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-NH_2$) también se pueden obtener por alquilación de bencilamina con derivados bromados de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-Br$) o con compuestos fórmula (IIIb) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-OMs$),
15 seguido por un proceso de desbencilación.

La alquilación de bencilamina con compuestos de fórmula (IIIb) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-OMs$) o con compuestos de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-Br$) proporciona compuestos de fórmula (IIIe) (que
20 corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-NH-Bz$). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como bencilamina, trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato potásico, sin disolvente o en un disolvente tal como dimetilformamida, acetona, tetrahidrofurano o dioxano y a una temperatura de 0°C
25 a la temperatura de ebullición del disolvente. El proceso de desbencilación para dar aminas de fórmula (IIIf) se puede llevar a cabo con un catalizador tal como paladio sobre carbón o dióxido de platino, en un disolvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo, ácido acético o dimetilformamida, a una temperatura de temperatura ambiente a 70°C y a una presión de $1,38 \times 10^5$ a $2,76 \times 10^5$ Pa.

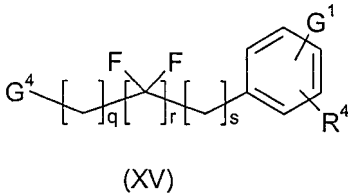
30 Las aminas de fórmula (IIIe) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-NH-Bz$) también se pueden obtener a partir de aldehídos de fórmula (IIIf) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-COH$) y bencilamina. La reacción se puede llevar a cabo con un hidruro tal como
35 borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente tal como éter etílico, éter

diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol o una mezcla de los mismos y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

En una alternativa los compuestos de fórmula (III)

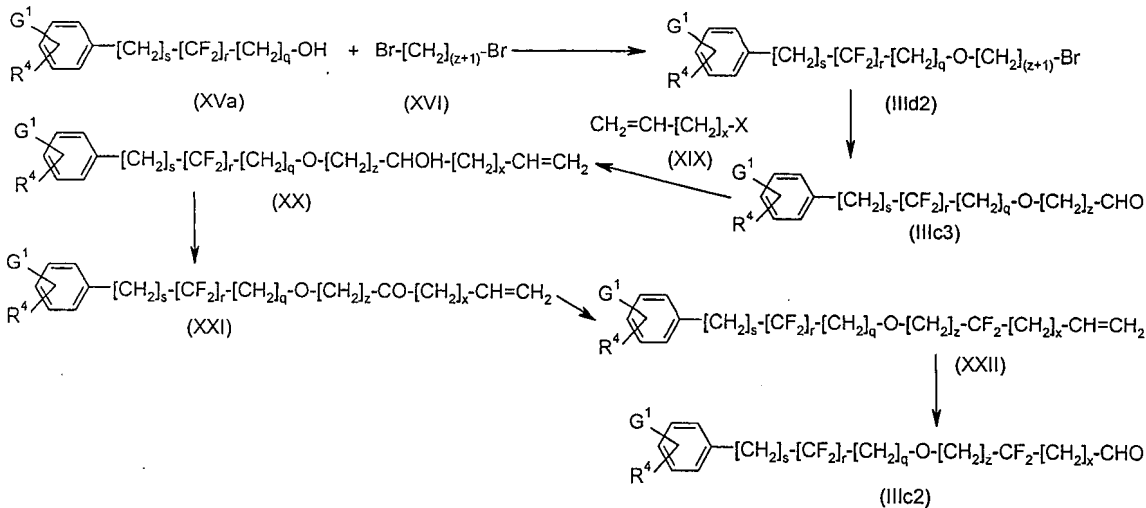


se obtienen partiendo de compuestos de fórmula (XV)



en la que G^1 , G^2 , R^4 , q , r , s son como se han definido antes en la presente memoria y G^4 es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o un grupo hidroxilo a través de una diversidad de procedimientos de síntesis que se describen a continuación:

Esquema 3



en el que G^1 , R^4 , s , r y q son como se han definido antes en la presente memoria; x es igual a $n-1$ y; z es igual a p cuando se usa (IIIc2) como un producto de fórmula (III) que se va a condensar con el resto adrenérgico o igual a $p+n-1$ cuando se usa el producto (XVIII) que

se va a condensar con el resto adrenérgico para obtener un producto de fórmula (I) en la que m es cero.

Los compuestos de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-Br$) se pueden obtener por reacción de alcoholes de fórmula (XVa) con derivados dibromados de fórmula (XVI). La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de base tal como bromuro de tetrabutilamonio, con un disolvente tal como agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura de 20° a 100°C.

Los derivados bromados de fórmula (IIId) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-Br$) se pueden convertir en aldehídos de fórmula (IIId3) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-COH$) por oxidación con un oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina, N-óxido de 2-dimetilamino-N,N-dimetilanilina, N-óxido de piridina o N-óxido de trimetilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

La reacción de aldehídos de fórmula (IIId3) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-COH$) con derivados halogenados de fórmula (XIX) en la que X representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo y magnesio proporciona alcoholes de fórmula (XX). La reacción se puede llevar a cabo con un disolvente tal como éter etílico o tetrahidrofurano y a una temperatura de -78° a 80°C.

La reacción de alcoholes de fórmula (XX) para proporcionar cetonas de fórmula (XXI) se puede conseguir por reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o reactivo de Dess-Martin en un disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C.

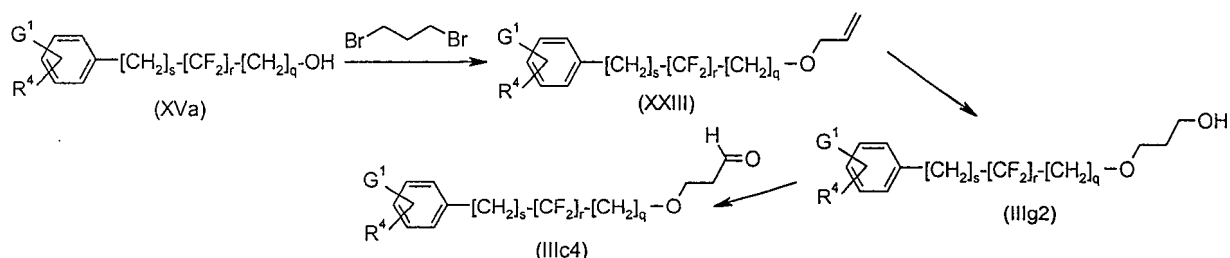
Las cetonas de fórmula (XXI) se pueden transformar en compuestos de fórmula (XXII) por reacción con un agente fluorado tal como trifluoruro de (dietilamino) azufre (DAST) o trifluoruro de [di(metoxietil)amino] azufre, opcionalmente en presencia de un disolvente tal

como cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol o tetrahidrofurano y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los alquenos de fórmula (XXX) se pueden convertir en aldehídos de fórmula (IIIc2) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-COH$) por oxidación con peryodato sódico o peryodato potásico con una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dioxano, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetonitrilo o agua, o una mezcla de los mismos y a una temperatura de $-78^{\circ}C$ a $100^{\circ}C$.

En otra alternativa, se pueden obtener los compuestos de fórmula (III), en la que G^1 , R^4 , s, r y q son como se han definido antes en la presente memoria siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 4.

Esquema 4



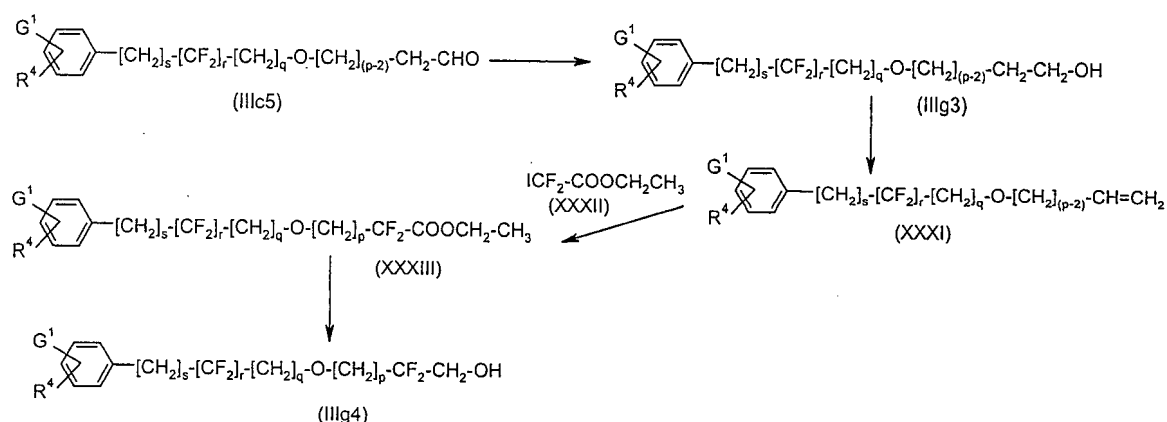
La reacción de alcoholes de fórmula (XVa) (que corresponde a compuestos de fórmula general (XV), en la que G^4 es un grupo $-OH$) con 1,3-dibromopropano proporciona alquenos de fórmula (XXIII). La reacción se puede llevar a cabo siguiendo el mismo procedimiento experimental descrito para la síntesis de compuestos de fórmula (IIId2).

Los alcoholes de fórmula (IIIg2) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-CH_2-OH$, m es 0 y $p+n$ es 2) se pueden obtener a partir de alquenos de fórmula (XXIII) por reacción sucesiva con complejo de borano-tetrahidrofurano o complejo de borano-sulfuro de metilo y peróxido de hidrógeno, en presencia de una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, agua o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura de $-78^{\circ}C$ a $100^{\circ}C$.

La conversión de compuestos de fórmula (IIIg2) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$, m es 0 y p+n es 2) a aldehídos de fórmula (IIIc4) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{COH}$, m es 0 y p+n es 2) se puede conseguir siguiendo la reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o reactivo de Dess-Martin en un disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C .

10 En otra alternativa más, se pueden obtener los compuestos de fórmula (IIIi) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{OH}$, G^1 , R^4 , s, r, q y p son como se han definido antes en la presente memoria y m y n son ambos 1) siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 5.

15 Esquema 5



Los compuestos de fórmula (IIIc5) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CHO}$ y m es 0) se pueden convertir en alcoholes de fórmula (IIIg3) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$, m es 0) por reacción con un hidruro tal como tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los alquenos de fórmula (XXXI) se pueden obtener por reacción de alcoholes de fórmula (IIIg3) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo

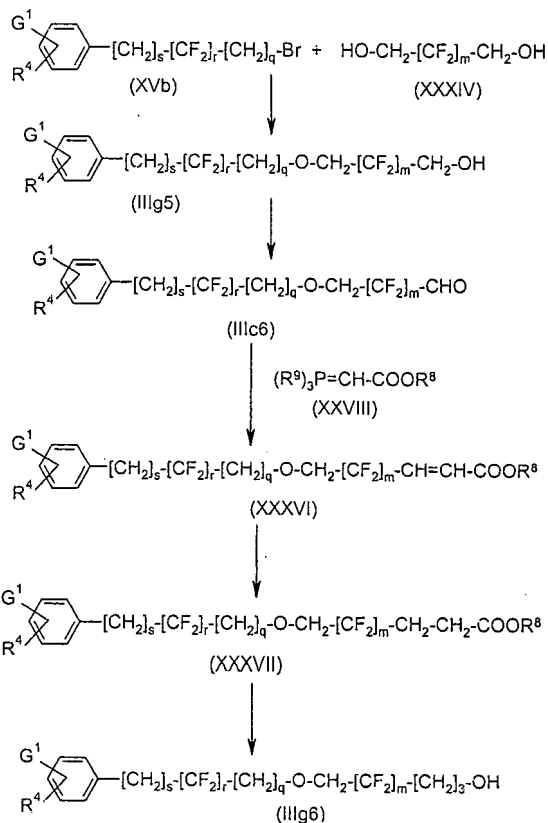
5 -CH₂-OH, m es 0) con selenocianato de 2-nitrofenilo y tributilfosfina, con un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter etílico o dioxano y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente (véanse las referencias Hart, D.J.; Kanai, K.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1255; Hart, D.J.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3576). Los alcoholes de fórmula (XVIIb) también pueden reaccionar con cloruro de p-toluensulfonilo o cloruro de metilsulfonilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano o cloruro de metileno y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente. El intermedio resultante reacciona con una base tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, trietilamina o diisopropiletilamina dando compuestos de fórmula (XXXI). La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o con un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter etílico, dioxano o cloruro de metileno y a una temperatura de 20° a 250°C.

15 Los ésteres de fórmula (XXXIII) se pueden obtener por reacción de alquenos de fórmula (XXXI) con yododifluoroacetato de etilo en presencia de un metal tal como cinc o cobre, opcionalmente con un catalizador tal como cloruro de níquel hexahidratado y agua, en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o dioxano y a temperatura de 20 a 60°C (véase la referencia *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1992**, 233).

20 La síntesis de alcoholes de fórmula (IIIg4) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G² es un grupo -CH₂-OH, m es 1 y n es 1) a partir de ésteres de fórmula (XXXIII) se puede conseguir por tratamiento con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Esquema 6

30 En otro procedimiento alternativo, se pueden obtener los compuestos de fórmula (IIIg6) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G¹, R⁴, s, r, q y m son como se han definido antes en la presente memoria, p es 1 m es 2 y n es 3, siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 6.



Los alcoholes de fórmula (IIIg5) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ y p y q son 1) se pueden obtener por reacción de alcoholes de fórmula (XXXIV) con derivados bromados de fórmula (XVg) (que

5 corresponde a los compuestos de fórmula general (XV), en la que G^4 es un átomo de Br). La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de base tal como bromuro de tetrabutilamonio, con un disolvente tal como agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura

10 de 20° a 100°C.

Los aldehídos de fórmula (IIIc3) se pueden obtener a partir de alcoholes de fórmula (XXXV) por reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o reactivo de Dess-Martin

15 en un disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C.

Los aldehídos de fórmula (IIIc6) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{COH}$, p es 1 y n es 1) pueden reaccionar con un fosforano de

5 fórmula (XXVIII) en la que R^8 representa un grupo alquilo C_{1-4} y R^9 representa un grupo alquilo C_{1-4} o fenilo dando ésteres de fórmula (XXXVI). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, éter etílico o tolueno y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

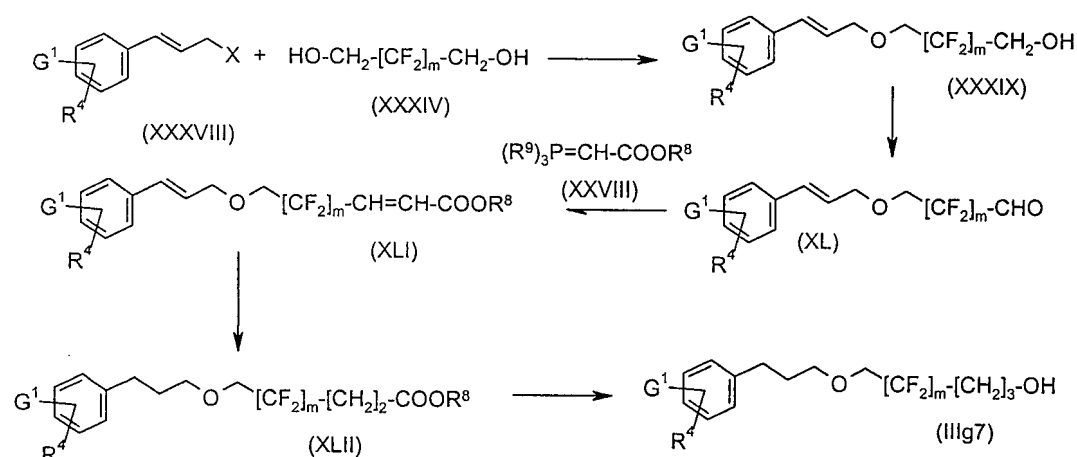
10 La hidrogenación de los compuestos de fórmula (XXXVI) proporciona ésteres de fórmula (XXXVII). La reacción se puede llevar a cabo con un catalizador tal como paladio sobre carbón o dióxido de platino, en un disolvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo o dimetilformamida, a una temperatura de temperatura ambiente a 70°C y a una presión de $1,38 \times 10^5$ a $2,76 \times 10^5$ Pa.

15 Los alcoholes de fórmula (IIIg6) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$, p es 1 y n es 3) se pueden obtener por tratamiento de ésteres de fórmula (XXXVII) con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

20 En otro procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (III), en la que G^1 y R^4 son como se han definido antes en la presente memoria, p es 1, r es cero, n es 3, q+s es 3 y G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$ se pueden obtener siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 7.

25

Esquema 7



en el que X representa un átomo de halógeno, R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₄ y R⁹ representa un grupo alquilo C₁₋₄ o fenilo.

Los alcoholes de fórmula (XXXIX) se pueden obtener por reacción de alcoholes de fórmula (XXXIV) con derivados halogenados de fórmula (XXXVIII). La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de base tal como bromuro de tetrabutilamonio, con un disolvente tal como agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura de 20° a 100°C.

Los aldehídos de fórmula (XL) se pueden obtener a partir de alcoholes de fórmula (XXXIX) por reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o reactivo de Dess-Martin en un disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C.

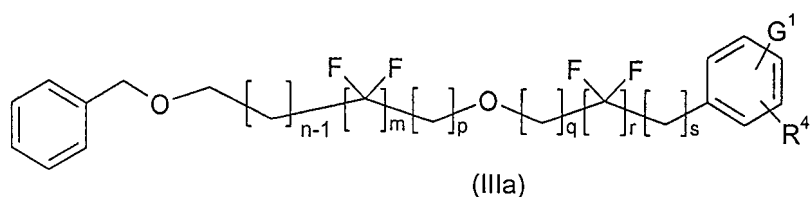
Los aldehídos de fórmula (XL) pueden reaccionar con un fosforano de fórmula (XXVIII) dando ésteres de fórmula (XLI). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahydrofurano, éter etílico o tolueno y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

La hidrogenación de los compuestos de fórmula (XLI) proporciona ésteres de fórmula (XLII). La reacción se puede llevar a cabo con un catalizador tal como paladio sobre

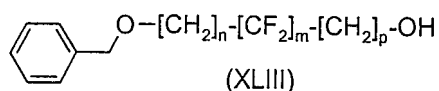
carbón o dióxido de platino, en un disolvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo o dimetilformamida, a una temperatura de temperatura ambiente a 70°C y a una presión de $1,38 \times 10^5$ a $2,76 \times 10^5$ Pa.

- 5 Los alcoholes de fórmula (IIIg7) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $q+s$ es 3, r es 0, p es 1 y n es 3) se pueden obtener por tratamiento de ésteres de fórmula (XLII) con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde
- 10 temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

En otra alternativa, los compuestos de fórmula (IIIa)

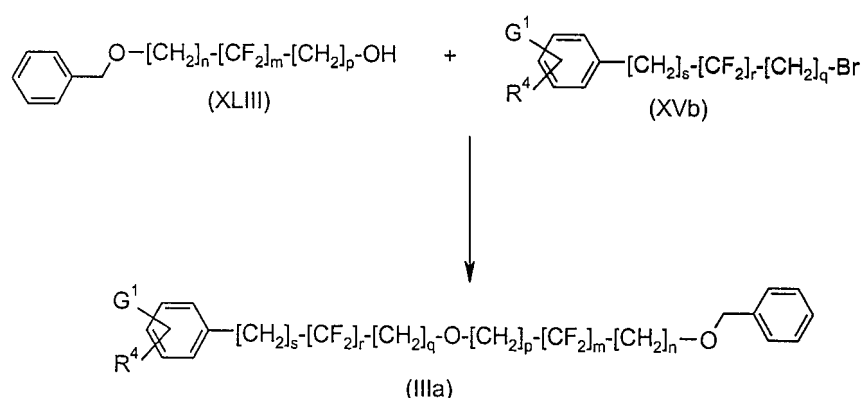


- 15 en la que G^1 , R^4 , n , m , p , q , r y s son como se han definido antes en la presente memoria (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2\text{-O-Bz}$), se obtienen partiendo de compuestos de fórmula (XLIII)



- 20 siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 8

Esquema 8



- 5 Los alcoholes de fórmula (XLIII) se pueden convertir en compuestos de fórmula (IIIa) (que corresponde a compuestos de fórmula general (III), en la que G^2 es un grupo $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Bz}$) por reacción con derivados bromados de fórmula (XVb) en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de base tal como bromuro de tetrabutilamonio, con un
- 10 disolvente tal como agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura de 20° a 100°C .

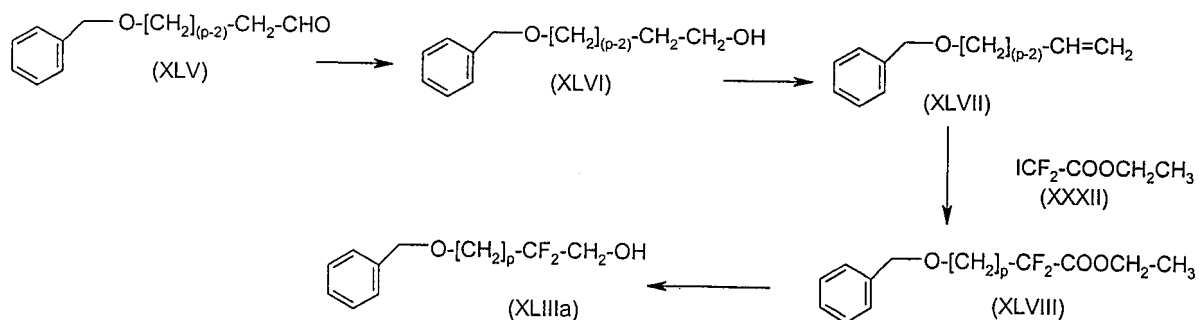
Los compuestos de fórmula (XLIII) se pueden obtener siguiendo los procedimientos de síntesis de los Esquemas 9 a 10 que se describen a continuación:

15

En una alternativa, los compuestos de fórmula (XLIIIa) en la que n y m son ambos 1, se pueden obtener siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 9.

Esquema 9

20



Los compuestos de fórmula (XLV) se pueden convertir en alcoholes (XLVI) por reacción con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los alquenos de fórmula (XLVII) se pueden obtener por reacción de alcoholes de fórmula (XLVI) con selenocianato de 2-nitrofenilo y tributilfosfina, con un disolvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico o dioxano y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente (véanse las referencias Hart, D.J.; Kanai, K.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1255; Hart, D.J.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3576).

Los alcoholes de fórmula (XLVI) también pueden reaccionar con cloruro de p-toluensulfonilo o cloruro de metilsulfonilo, en un disolvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico, dioxano o cloruro de metileno y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente. El intermedio resultante reacciona con una base tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico, trietilamina o diisopropiletilamina dando compuestos de fórmula (XLVII). La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o con un disolvente tal como tetrahydrofurano, éter etílico, dioxano o cloruro de metileno y a una temperatura de 20 a 250°C.

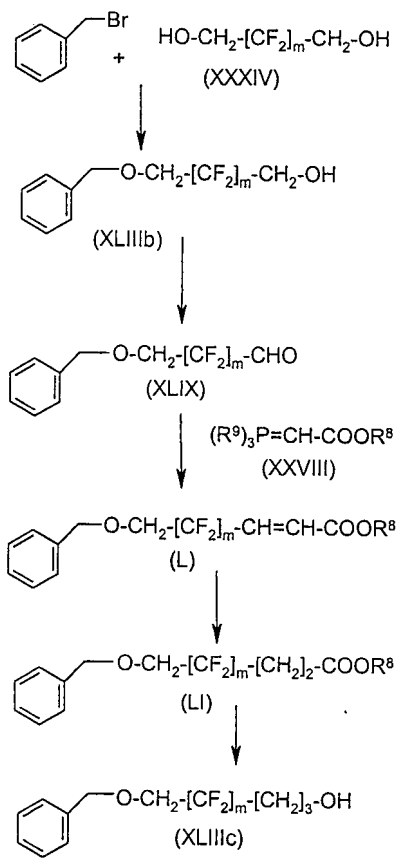
Los ésteres de fórmula (XLVIII) se pueden obtener por reacción de alquenos de fórmula (XLVII) con yododifluoroacetato de etilo (XXXII) en presencia de un metal tal como zinc o cobre, opcionalmente con un catalizador tal como cloruro de níquel hexahidratado y agua, en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido o dioxano y una temperatura de 20 a 60°C (véase la referencia. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1992**, 233).

La síntesis de alcoholes de fórmula (XLIIIa) a partir de ésteres de fórmula (XLVIII) se puede conseguir por tratamiento con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

En otro procedimiento alternativo, los compuestos de fórmula (XLIIIc) en la que m es como se ha definido antes en la presente memoria y R^8 representa un grupo alquilo C_{1-4} o a un grupo fenilo, se pueden obtener siguiendo el procedimiento representado en el Esquema 10.

5

Esquema 10



Los alcoholes de fórmula (XLIIIb) se pueden obtener por reacción de alcoholes de fórmula (XXXIV) con bromuro de bencilo. La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidruro sódico, opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de base tal como bromuro de tetrabutilamonio, con un disolvente tal como agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o éter dimetílico de dietilenglicol y a una temperatura de 20° a 100°C.

15

Los aldehídos de fórmula (XLIX) se pueden obtener a partir de alcoholes de fórmula (XLIIIb) por reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o Reactivo de Dess-Martin

en un disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C.

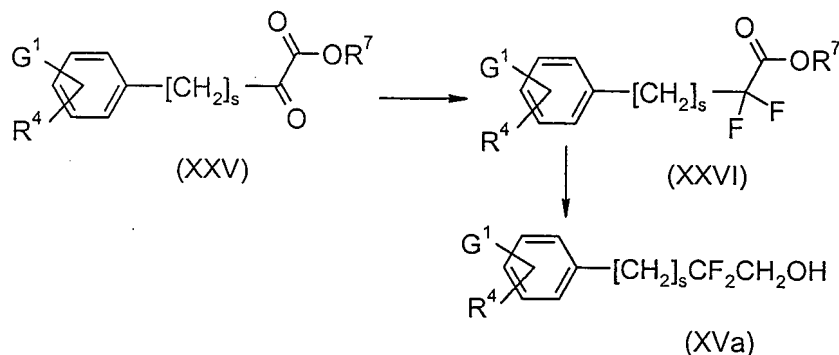
Los aldehídos de fórmula (XLIX) pueden reaccionar con un fosforano de fórmula (XXVIII) dando ésteres de fórmula (L). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, éter etílico o tolueno y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

La hidrogenación de los compuestos de fórmula (L) proporciona ésteres de fórmula (LI). La reacción se puede llevar a cabo con un catalizador tal como paladio sobre carbón o dióxido de platino, en un disolvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo o dimetilformamida, a una temperatura de temperatura ambiente a 70°C y a una presión de $1,38 \times 10^5$ a $2,76 \times 10^5$ Pa.

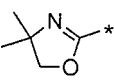
Los alcoholes de fórmula (XLIIIc) se pueden obtener por tratamiento de ésteres de fórmula (LI) con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XV) se pueden obtener siguiendo los procedimientos de síntesis de los Esquemas 11 a 13 que se describen a continuación:

Esquema 11



en la que s y R^4 son como se han definido antes en la presente memoria, G^1 se

selecciona de , átomos de hidrógeno o de halógeno o grupos seleccionados

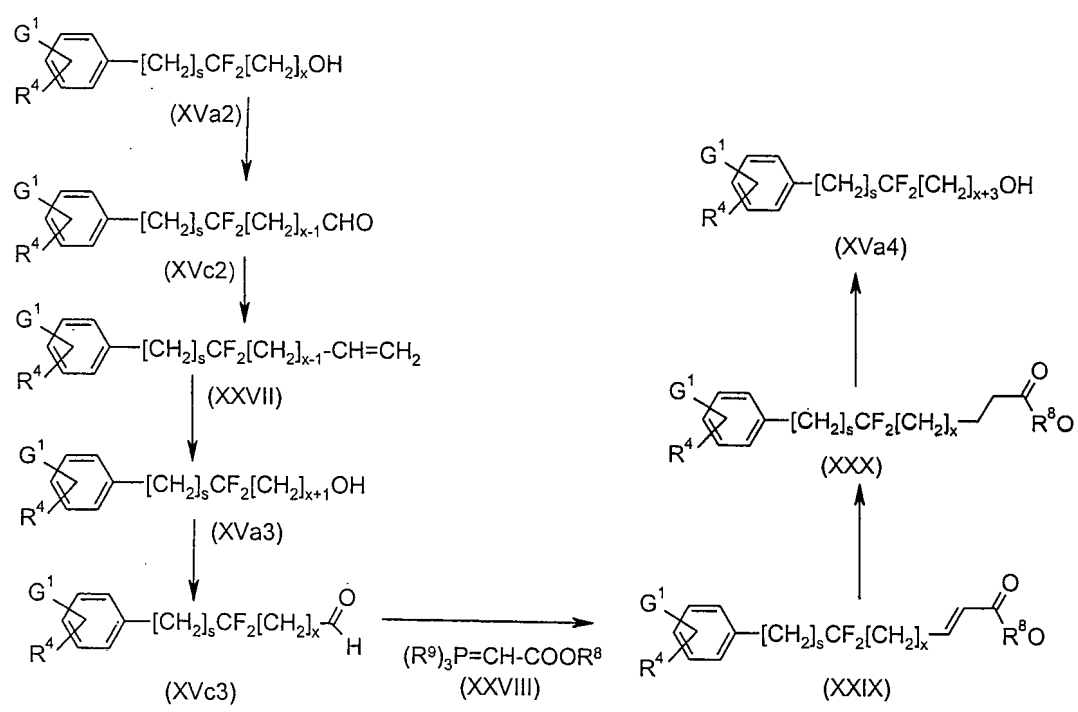
de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S-R^5$, $SO-R^5$ y SO_2-R^5 , siendo R^5 un alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; R^4 se selecciona de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C_{1-4} y R^7 es un grupo alquilo C_{1-4} .

- 5 Los compuestos de fórmula (XXV) se pueden transformar en compuestos de fórmula (XXVI) por reacción con un agente fluorado tal como trifluoruro de (dietilamino) azufre (DAST) o trifluoruro de [di(metoxietil)amino] azufre, opcionalmente en presencia de un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol o tetrahidrofurano y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.
- 10

- Los alcoholes de fórmula (XVa) se pueden obtener por tratamiento de ésteres de fórmula (XXVI) con hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.
- 15

Esquema 12

- 20 Los alcoholes de fórmula (XVc4) (que corresponde a compuestos de fórmula general (XV) en la que x es $n-4$ y G^2 es un grupo $-COH$) se pueden obtener siguiendo el Esquema 12 en el que s , G^1 y R^4 son como se han definido antes en la presente memoria y x es bien un número entero de 1 a 3 cuando la reacción se detiene en el producto (XVa3) o x es 1 cuando se sigue el Esquema hasta la obtención del producto (XVa4).



Los alcoholes de fórmula (XVa2) en la que x es al menos 1 se pueden convertir en aldehídos de fórmula (XVc2) por reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o Reactivo de Dess-Martin en un disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C.

Los aldehídos de fórmula (XVc2) se pueden transformar en alquenos de fórmula (XXVII) con reactivo de Tebbe o bromuro de metiltrifenilfosfonio en presencia de una base tal como hidruro sódico o amida sódica con un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, cloruro de metileno o dimetilsulfóxido y a una temperatura de -78°C a 80°C.

Los alcoholes de fórmula (XVa3) se pueden obtener a partir de alquenos de fórmula (XXVII) por reacción con complejo de borano-tetrahidrofurano o complejo de borano-sulfuro de metilo con peróxido de hidrógeno, en presencia de una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, agua o éter dimetilico de dietilenglicol y a una temperatura de -78°C a 100°C.

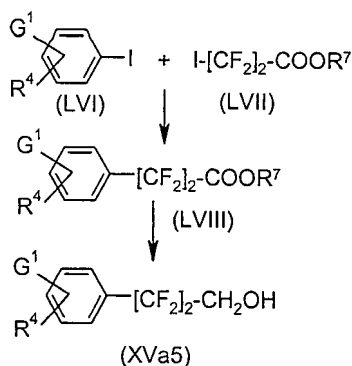
Los alcoholes de fórmula (XVa3) se pueden convertir en aldehídos de fórmula (XVc3) por reacción con trióxido de cromo, dióxido de manganeso, dicromato potásico, clorocromato de piridinio, cloruro de oxalilo en dimetilsulfóxido o Reactivo de Dess-Martin en un

disolvente tal como piridina, cloruro de metileno, cloroformo, dimetilsulfóxido o acetonitrilo y a una temperatura de -78° a 130°C .

- Los aldehídos de fórmula (XVc3) pueden reaccionar con un fosforano de fórmula (XXVIII) en la que R^8 es un grupo alquilo C_{1-4} y R^9 es un grupo alquilo C_{1-4} o fenilo proporcionando ésteres de fórmula (XXIX). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, éter etílico o tolueno y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.
- 10 La hidrogenación de los compuestos de fórmula (XXIX) proporciona ésteres de fórmula (XXX). La reacción se puede llevar a cabo con un catalizador tal como paladio sobre carbón o dióxido de platino, en un disolvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo o dimetilformamida, a una temperatura de temperatura ambiente a 70°C y a una presión de $1,38 \times 10^5$ a $2,76 \times 10^5$ Pa.
- 15 Los alcoholes de fórmula (XVa4) se pueden obtener por tratamiento de ésteres de fórmula (XXI) con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la
- 20 temperatura de ebullición del disolvente.

Esquema 13

- Los alcoholes de fórmula (XVa5) en la que s es cero y G^1 y R^4 son como se han definido antes en la presente memoria se pueden obtener siguiendo el Esquema 13.
- 25

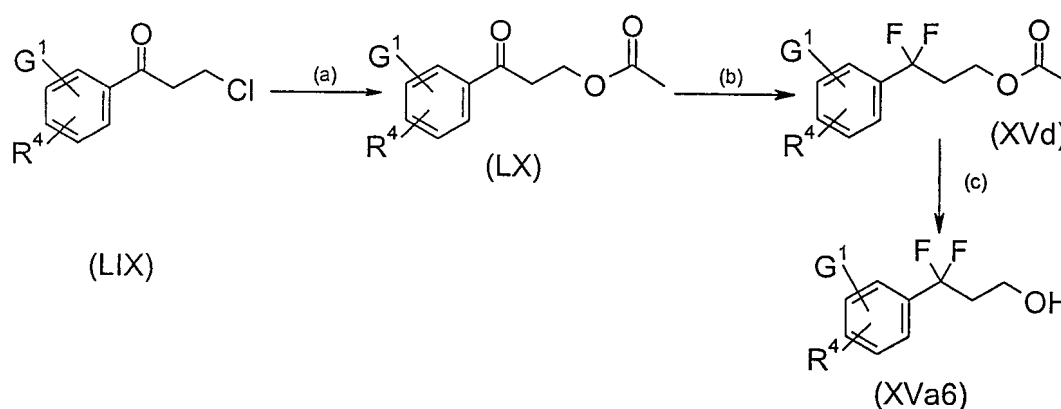


Los ésteres de fórmula (LVIII) se pueden obtener por reacción de yoduros de fenilo de fórmula (LVI) con yodotetrafluoropropionato de alquilo (LVII) en la que R^7 es un grupo alquilo C_{1-4} en presencia de cobre, opcionalmente con un catalizador tal como un complejo de paladio, en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido o dioxano y una temperatura de 20 a 60°C (véase la referencia *Journal of Fluorine Chemistry*, 2004, 125 (5), 763-765).

Los alcoholes de fórmula (XVa5) se pueden obtener por tratamiento de ésteres de fórmula (LVIII) con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

Los alcoholes de fórmula (XVa6) (que corresponden a los compuestos de fórmula general (XV) en la que s es 0, r es 1, q es 2 y G^4 es un grupo -OH) y G^1 y R^4 son como se han definido antes en la presente memoria, se pueden obtener siguiendo el esquema 14.

Esquema 14



20

Se hacen reaccionar las 3-cloro-1-fenilpropan-1-onas (LIX) con acetato sódico o potásico y yoduro sódico o potásico en un disolvente tal como ácido acético glacial y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente, proporcionando los compuestos de fórmula (LX).

25

La posterior reacción de los compuestos de fórmula (LX) con un agente de fluoración tal como trifluoruro de (dietilamino) azufre (DAST) o trifluoruro de [di(metoxietil)amino] azufre

(DEOXOFLUOR®), opcionalmente en presencia de un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, metanol, etanol o tetrahidrofurano, y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente proporciona los compuestos de fórmula (XVd).

5

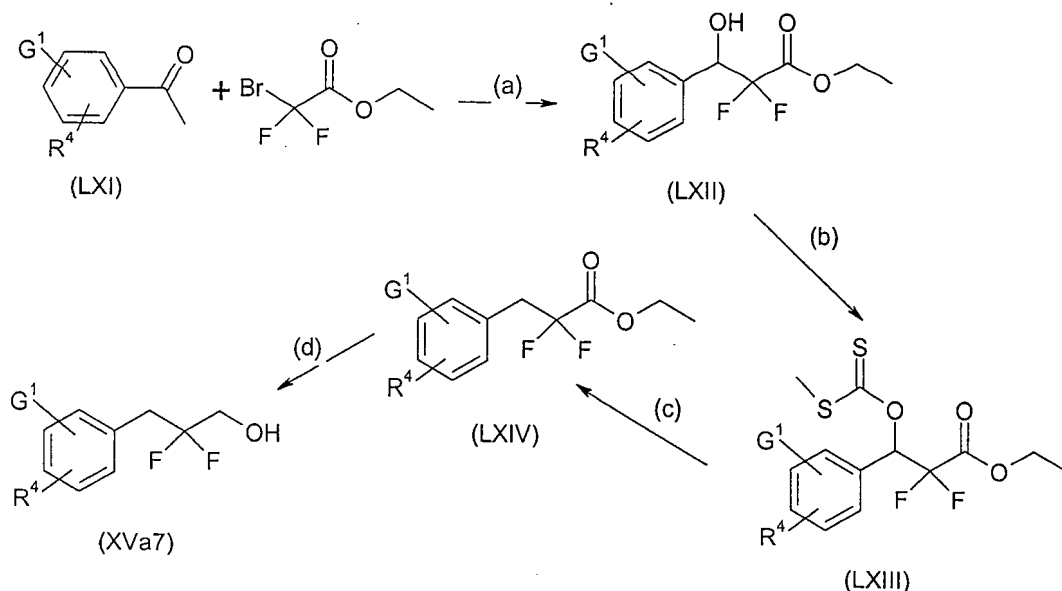
La hidrólisis del grupo éster en los compuestos de fórmula (XVd) en una solución acuosa de hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato sódico, opcionalmente en presencia de un disolvente tal como etanol, metanol o alcohol isopropílico, y a una temperatura desde temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente proporciona los alcoholes de fórmula (XVa6).

10

Los alcoholes de fórmula (XVa7) (que corresponde a los compuestos de fórmula general (XV) en la que q, r y s tienen todos el valor de 1, y G⁴ es un grupo -OH) y G¹ y R⁴ son como se han definido antes en la presente memoria, se pueden obtener siguiendo el esquema 15.

15

Esquema 15



20

Las 1-feniletanonas (LXI) se hacen reaccionar con bromo(difluoro)acetato en presencia de Zn en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o éter etílico y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

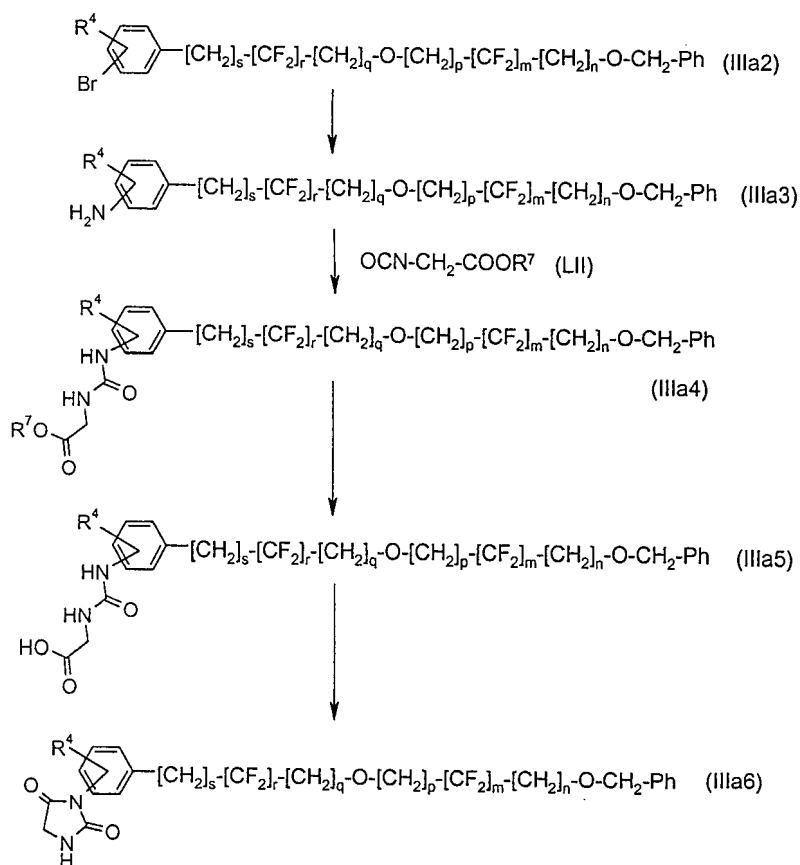
Los compuestos resultantes (LXII) se hacen reaccionar entonces con CS_2 en un disolvente tal como DMSO, DMF, tetrahidrofurano o dioxano y a una temperatura desde temperatura ambiente a 60°C y atmósfera inerte, proporcionando un tioácido (no mostrado) que tras reaccionar con yoduro de metilo o sulfato de dimetilo a temperatura ambiente proporciona los compuestos de fórmula (LXIII).

En una etapa posterior, se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (LXIII) con un óxido de difenilfosfina y tBuOOtBu (peróxido de ditercbutilo) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano o éter etílico y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente, proporcionando los compuestos de fórmula (LXIV).

En una etapa final, se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (LXIV) con un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como éter etílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o metanol y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente, proporcionando los alcoholes (XVa7).

Compuestos de fórmula (IIIb) en la que m, n, p, q, r y s son como se han definido antes en la presente memoria, R^3 es un grupo hidantoíno y R^4 = átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-4} , se pueden obtener como se muestra en el Esquema 16.

Esquema 16



Las aminas de fórmula (IIIa3) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (IIIa2) por reacción con bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o carbamato de terc-butilo. La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como etóxido sódico, carbonato potásico o fenóxido sódico, con una cantidad catalítica de una fosfina tal como diterc-butilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina o trifenilfosfina y un catalizador de paladio tal como bis(dibencilidenacetona)paladio o tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), con un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o benceno y a una temperatura de -78°C a 80°C.

Las aminas de fórmula (IIIa3) se pueden convertir en compuestos de fórmula (IIIa4) por reacción con isocianatos de fórmula (LII) en un disolvente tal como tolueno, benceno o dioxano y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

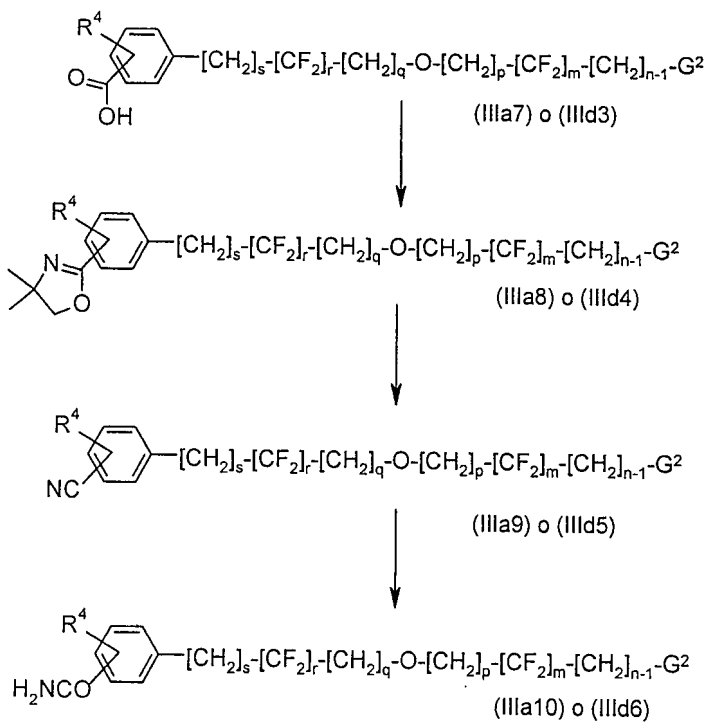
La saponificación de compuestos de fórmula (IIIa4) proporciona compuestos de fórmula (IIIa5). La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico o

hidróxido potásico, con un disolvente tal como metanol, etanol, agua o una mezcla de los mismos y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

- 5 Los compuestos de fórmula (IIIa6) se puede obtener ciclando los compuestos de fórmula (IIIa5) con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético, con un disolvente tal como metanol, ácido acético, etanol o agua o una mezcla de los mismos y a una temperatura desde temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.
- 10 Los compuestos de fórmula (IIIa6) se pueden modificar al alcohol, derivado bromado, mesilato, aldehído o derivado amino correspondiente siguiendo la misma ruta mostrada en el Esquema 2.

- Los compuestos en los que R⁴, m, n, p, q, r y s son como se han definido antes en la presente memoria y R³ es un grupo amido y G² es bien un grupo -CH₂-Br (IIId) o un benciloximetilo (IIIa) se pueden obtener como se muestra en el Esquema 17.
- 15

Esquema 17



Los compuestos de fórmula (IIIa8) o (IIId4) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (IIIa7) o (IIId3) por procedimientos conocidos descritos en la bibliografía (Meyers A. I., Temple D. L., Haidukewych D., Mihelich E. D., *J Org Chem*, **1974**, 39(18), 2787; Svenson R., Gronowitz S., *Chem Scr*, **1982**, 19, 149; Meyers A. I., Lutomski K. A., *Synthesis*, **1983**, 105).

La reacción de compuestos de fórmula (IIIa8) o (IIId4) con oxiclورو de fósforo proporciona nitrilos de fórmula (IIIa9) o (IIId5). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como piridinas, trietilamina o diisopropiletilamina, con un disolvente tal como piridina, benceno o tolueno y a temperatura de temperatura ambiente a la temperatura de ebullición del disolvente.

La síntesis de amidas de fórmula (IIIa10) o (IIId6) a partir de nitrilos de fórmula (IIIa9) o (IIId5) se puede conseguir por reacción con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Níquel-Raney, paladio sobre carbón o dióxido de platino, con un disolvente tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico o acetato de etilo, a una temperatura de temperatura ambiente a 60°C y a una presión de $1,38 \times 10^5$ a $2,76 \times 10^5$ Pa.

Los nitrilos de fórmula (IIIa9) o (IIId5) también pueden reaccionar con ácido sulfúrico concentrado dando amidas de fórmula (IIIa10) o (IIId6). La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o con un disolvente tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico y a una temperatura de temperatura ambiente a 150°C.

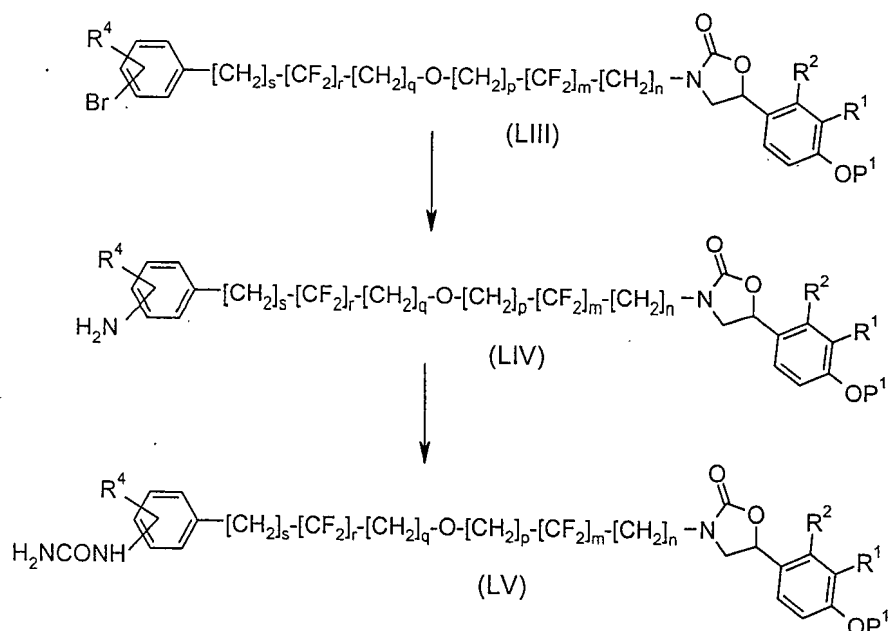
La reacción de nitrilos de fórmula (IIIa9) o (IIId5) con peróxido de hidrógeno puede proporcionar también amidas de fórmula (IIIa10) o (IIId6). La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o carbonato potásico, en un disolvente tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, dimetilsulfóxido o acetona y a una temperatura de -20° a 120°C.

Los derivados de fórmula (IIIa10) se pueden convertir en el alcohol, mesilato, aldehído o derivado amino correspondiente siguiendo la misma ruta mostrada en el Esquema 2.

Esquema 18

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es un grupo ureico, P^1 es un grupo protector de oxígeno tal como un grupo bencilo, R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} y R^1 , R^2 , n , m , p , q , r y s son como se han definido antes en la presente memoria, se pueden obtener como se muestra en el Esquema 18.

5



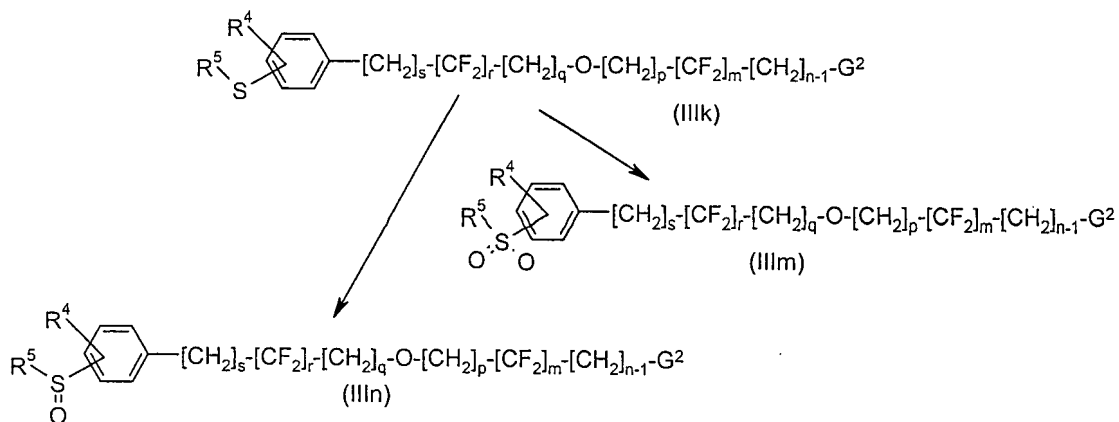
Las aminas de fórmula (LIV) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula (LIII) por reacción con bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o carbamato de terc-butilo, con una base tal como etóxido sódico, carbonato potásico o fenóxido sódico, con una cantidad catalítica de una fosfina tal como ditterc-butilfosfina, tri-*o*-tolilfosfina o trifenilfosfina y un catalizador de paladio tal como bis(dibencilidenacetona)paladio o tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), con un disolvente tal como tetrahidrofurano, dioxano, tolueno o benceno y a una temperatura de -78°C a 80°C.

Las aminas de fórmula (LIV) se pueden convertir en las ureas de fórmula (LV) por reacción con cianato potásico en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético en agua y a una temperatura de 0°C a 100°C.

20

Los compuestos de fórmula (III) en la que R^3 es un grupo R^5 -SO- o R^5 -SO₂- y G^2 , R^4 , n , m , p , q , r y s son como se han definido antes en la presente memoria, se pueden obtener como se muestra en el Esquema 19.

Esquema 19



5

Los tioéteres de fórmula general (IIIk) se pueden convertir en sulfóxidos de fórmula general (IIIIm) y en sulfonas de fórmula general (IIIn) por reacción con un agente oxidante tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico, monoperoxiftalato de magnesio o monoperoxisulfato de potasio, en un disolvente tal como acetona, cloruro de metileno, metanol o etanol, o una mezcla de los mismos y a una temperatura de 10°C a 40°C.

10

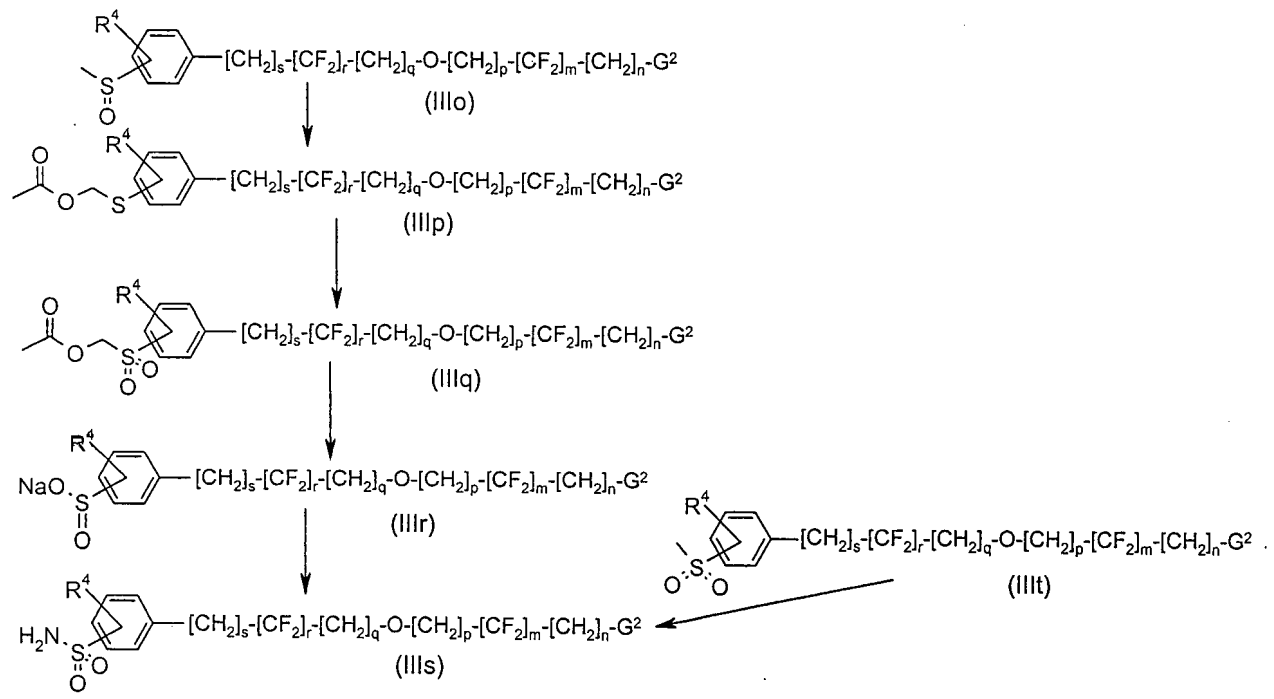
Esquema 20

Los compuestos de fórmula (III) en la que R³ es un grupo R⁵R⁶-NSO₂- y G², R⁴, n, m, p, q, r y s son como se han definido antes en la presente memoria, se pueden obtener como se muestra en el Esquema 20.

15

Los sulfóxidos de fórmula (IIIo) o (IIIn) y las sulfonas de fórmula (IIIIt) o (IIIIm) se pueden convertir en sulfonamidas de fórmula 5 solo cuando R⁵ es un grupo metilo.

20



La conversión de sulfóxidos de fórmula (IIIo) en compuestos de fórmula (IIIp) se puede llevar a cabo con acetato sódico y anhídrido acético, a una temperatura de 100° a 160°C.

La oxidación de compuestos de fórmula (IIIp) proporciona sulfonas de fórmula (IIIq). La reacción se puede conseguir usando un agente oxidante tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico, monoperoxifitalato de magnesio o monoperoxisulfato de potasio, en un disolvente tal como acetona, cloruro de metileno, metanol o etanol o una mezcla de los mismos y a una temperatura de 10°C a 40°C.

Las sulfonas de fórmula (IIIq) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (IIIr). La reacción se puede llevar a cabo con una base tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol o una mezcla de los mismos y a una temperatura de 0°C a 80°C.

La reacción de compuestos de fórmula (IIIr) con ácido hidroxilamina-o-sulfónico da sulfonamidas de fórmula (IIIst). El proceso se puede llevar a cabo en un disolvente tal como ácido acético o agua, en presencia de acetato sódico y a una temperatura de 0°C a 100°C.

- Las sulfonamidas de fórmula (III_s) también se pueden obtener a partir de sulfonas de fórmula (III_t). En una primera etapa, las sulfonas de fórmula (III_t) reaccionan con derivados de magnesio tales como cloruro de metilmagnesio o cloruro de etilmagnesio en presencia de un borano tal como trietil o tributilborano y a temperatura ambiente. La sulfonamida final se consigue en un disolvente tal como ácido acético o agua, en presencia de acetato sódico y a una temperatura de 0°C a 100°C.

EJEMPLOS

- 10 **General.** Los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron de suministradores comerciales y se usaron tal y como se recibieron. Concentración se refiere a evaporación a vacío usando un evaporador rotatorio de Büchi. Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema disolvente indicado. Los datos espectroscópicos se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300 y un espectrómetro Varian Inova 400. Los puntos de fusión se registraron en un aparato Büchi 535.

Intermedio 1. 2,2-Difluoro-4-fenilbutanoato de etilo

- Se añadió DAST (1,6 ml, 12,1 mmol) a una solución enfriada de 2-oxo-4-fenilbutanoato de etilo (1,0 g, 4,85 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se diluyó con cloruro de metileno (10 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml) y agua (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite marrón (1,02 g, 91%).

Intermedio 2. 2,2-Difluoro-4-fenilbutan-1-ol

- Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,22 g, 5,78 mmol) a una solución enfriada del Intermedio 1 (1,0 g, 4,45 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción bruta agua (0,3 ml), hidróxido sódico 4N (0,3 ml) y agua (0,9 ml). El sólido resultante se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con agua (10 ml), ácido clorhídrico 2N (2 x 10 ml) y agua (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite marrón (0,6 g, 72%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2,10-2,35 (m, 2H); 2,75-2,85 (m, 2H); 3,75 (t, $J_{\text{F-H}}=14,0$ Hz, 2H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,25-7,35 (m, 2H).

Intermedio 3. {4-[(6-Bromohexil)oxi]-3,3-difluorobutil}benceno

- 5 Se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (21 mg, 0,064 mmol) e hidróxido sódico al 50% (1,2 ml) a una solución del Intermedio 2 (0,60 g, 3,22 mmol) en 1,6-dibromohexano (1,74 ml, 11,27 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se diluyó con n-hexano (20 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,1 g, 52% de pureza) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

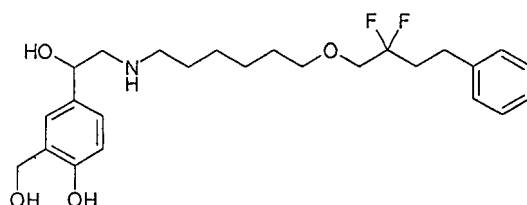
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,30-1,50 (m, 4H); 1,50-1,65 (m, 2H); 1,70-1,90 (m, 2H); 2,15-2,35 (m, 2H); 2,75-2,90 (m, 2H); 3,35-3,45 (m, 2H); 3,45-3,70 (m, 4H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,25-7,35 (m, 2H).

- 15 **Intermedio 4. (R,S)-2-[[6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol**

- Se añadieron carbonato potásico (0,31 g, 2,28 mmol) y (R,S)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,26 g, 1,14 mmol) a una solución del Intermedio 3 (0,385 g, 0,57 mmol de compuesto puro) en dimetilformamida (15 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 66 horas. La mezcla de reacción bruta se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (desde 98:2 hasta 95:5), produciendo (R,S)-2-[[6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,2 g, 71%) como un aceite marrón.

- 25 MS (M⁺): 491

EJEMPLO 1. (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol



- 30 Se calentó a 70°C durante 3 horas una solución del Intermedio 4 (0,20 g, 0,4 mmol) en una mezcla de ácido acético (10 ml) y agua (2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (80:15:1,5), dando (R,S)-4-(2-([6-(2,2-difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol (104 mg, 57%) como un aceite.

5 RMN de ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido- D_6): 1,25-1,31 (m, 4H); 1,34-1,41 (m, 2H); 1,47-1,54 (m, 2H); 2,12-2,25 (m, 2H); 2,54-2,57 (m, 4H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,47 (t, $J=6,4$ Hz, 2H); 3,66 (t, $J_{\text{F-H}}=13,3$ Hz, 2H); 4,45-4,50 (m, 4H); 4,90-4,92 (m, 1H); 4,99 (s ancho, 1H); 6,68 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 6,97 (dd, $J_1=8,3$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H); 7,17-7,31 (m, 6H); 9,14 (s ancho, 1H).

MS (M^+): 451.

10

Intermedio 5. Difluoro(fenil)acetato de etilo

Se obtuvo a partir de (fenil)(oxo)acetato de etilo (7,5 ml, 47 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y n-hexano/acetato de etilo (a partir de n-hexano puro hasta 10:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (13,2 g, 70%) como un aceite.

15

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 4,30 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,43-7,51 (m, 3H); 7,61-7,63 (m, 2H).

Intermedio 6. 2,2-Difluoro-2-feniletanol

20 Se obtuvo a partir del Intermedio 5 (13,2 g, 66 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 2. El compuesto del epígrafe se obtuvo (6,88 g, 66%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4,00 (t, $J_{\text{F-H}}=13,5$ Hz, 2H); 7,45-7,48 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H).

25 Intermedio 7. {2-[(6-Bromohexil)oxi]-1,1-difluoroetil}benceno

Se obtuvo a partir del Intermedio 6 (6,88 g, 43,5 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 3. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y n-hexano/acetato de etilo (10:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (10,9 g, 78%) como un aceite.

30

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,40-1,60 (m, 2H); 1,78-1,90 (m, 4H); 3,36-3,44 (m, 4H); 3,52 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,84 (t, $J_{\text{F-H}}=13,2$ Hz, 2H); 7,43-7,46 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H).

Intermedio 8. 2-[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

35 Se añadieron ftalimida potásica (7,56 g, 40,8 mmol) y una cantidad catalítica de bromuro de (n-hexadecil)tri-n-butilfosfonio a una solución del Intermedio 7 (10,9 g, 34

mmol) en dimetilformamida (23 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno proporcionó el compuesto del epígrafe (6,41 g, 49%) como un aceite.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,28-1,33 (m, 4H); 1,51-1,56 (m, 2H); 1,62-1,66 (m, 2H); 3,50 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,63-3,68 (m, 2H); 3,82 (t, $J_{F-H}=13,2$ Hz, 2H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,49-7,52 (m, 2H); 7,69-7,72 (m, 2H); 7,83-7,86 (m, 2H).

Intermedio 9. [6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amina

- 10 Se añadió a una solución del Intermedio 8 (6,41 g, 16,5 mmol) en etanol (50 ml) hidrazina monohidratada (12 ml, 247 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y el residuo se trituró con alcohol isopropílico. El sólido resultante se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (80:8:1) proporcionando el compuesto del epígrafe
15 (2,31 g, 54%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,27-1,32 (m, 4H); 1,39-1,44 (m, 2H); 1,53-1,58 (m, 2H); 2,66 (t, $J=6,9$ Hz, 2H); 3,52 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,84 (t, $J_{F-H}=13,2$ Hz, 2H); 7,43-7,46 (m, 3H); 7,51-7,54 (m, 2H).

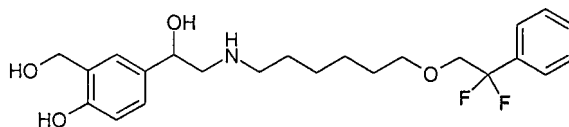
20

Intermedio 10. (R,S)-1-[4-(Benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]etanol

- Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución del Intermedio 9 (0,71 g, 2,77 mmol) y 4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil[(oxo)acetaldehído (0,75 g, 2,77 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (8 ml). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente borohidruro sódico (0,25 g, 6,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua (2 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con cloruro de metileno (20 ml) y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida.
30 Se obtuvo (R,S)-1-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]etanol (1,43 g, 100%) como un aceite.

- 35 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,25-1,35 (m, 4H); 1,40-1,60 (m, 5H); 2,57-2,64 (m, 3H); 2,82-2,84 (m, 1H); 3,53 (d, $J=5,2$ Hz, 2H); 3,79-3,88 (m, 2H); 4,60-4,70 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,30-5,32 (m, 1H); 6,92 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H); 7,26-7,50 (m, 10H).

EJEMPLO 2. (R,S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol



5 Se añadió paladio sobre carbón (150 mg) a una solución del Intermedio 10 (1,43 g, 2,78 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación a $1,38 \times 10^5$ Pa durante 6 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (40:8:1) dando (R,S)-4-(2-([6-(2,2-

10 difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol (0,75 g, 64%) como un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, Cl_3CD): 1,25-1,33 (m, 4H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 2H); 2,51-2,74 (m, 4H); 3,51 (t, $J=6,7$ Hz, 2H); 3,79 (s ancho, 4H); 3,84 (t, $J_{\text{F-H}}=13,1$ Hz, 2H); 4,54 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=3,7$ Hz, 1H); 4,72 (s, 2H); 6,77 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,93 (s,

15 1H); 7,08 (dd, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,50-7,52 (m, 2H).

MS (M^+): 423.

Intermedio 11. [4-(Aliloxi)butil]benceno

Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (20 mg, 0,064 mmol) e hidróxido sódico al 50% (1,5 ml) a una solución de 4-fenilbutan-1-ol (0,60 g, 3,99 mmol) en 1,3-dibromopropano (2,14 ml, 10,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se diluyó con n-hexano (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe (1,90 g, 92% de pureza) se obtuvo por destilación del residuo a presión reducida y se usó

25 en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,50-1,80 (m, 4H); 2,50-2,70 (m, 2H); 3,35-3,45 (m, 2H); 3,90-4,00 (m, 2H); 5,10-5,35 (m, 2H); 5,80-6,00 (m, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

30 Intermedio 12. 3-(4-Fenilbutoxi)propan-1-ol

Se enfrió hasta 0°C una solución del Intermedio 11 (0,40 g, 2,10 mmol) en THF (5 ml). Se añadió una solución 0,5 M de BBN (5 ml, 2,52 mmol) en THF y la mezcla resultante se agitó 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió sucesivamente una

solución de NaOH 2M (1 ml) y peróxido de hidrógeno (1 ml, 35%) y la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró seguidamente y el residuo se disolvió en éter (25 ml), se lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt, 6:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,24 g, 55%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,50-1,75 (m, 4H); 1,75-1,90 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 2H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,60 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,70-3,85 (m, 2H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

10

Intermedio 13. 3-(4-Fenilbutoxi)propionaldehído

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,4 g, 5,76 mmol) a una solución del Intermedio 12 (1,0 g, 4,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y la reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente. La solución se diluyó a continuación con CH_2Cl_2 (40 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y agua (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cloruro de metileno/acetona, 20:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (580 mg, 58%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,50-1,75 (m, 4H); 2,55-2,75 (m, 4H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,70-3,80 (m, 2H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H); 9,80 (s ancho, 1H).

20

Intermedio 14. 1-(4-Fenilbutoxi)hept-6-en-3-ol

Se enfrió hasta -30°C una solución del Intermedio 13 (0,55 g, 2,66 mmol) en THF (5 ml). Se añadió a esta solución una solución 0,5 M de bromuro de 3-butenilmagnesio (5,8 ml, 2,92 mmol) en THF y la mezcla resultante se agitó 2 horas a -30°C . La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente; se añadió ácido acético (0,1 ml) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/acetona (20:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (410 mg, 54%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,40-1,80 (m, 8H); 2,00-2,15 (m, 2H); 2,55-2,70 (m, 2H); 3,15-3,25 (s ancho, 1H); 3,35-3,50 (m, 2H); 3,75-3,85 (m, 1H); 4,90-5,10 (m, 2H); 5,75-2,95 (m, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

30

Intermedio 15. 1-(4-Fenilbutoxi)hept-6-en-3-ona

Se obtuvo a partir del Intermedio 14 (0,41 g, 1,56 mmol) por el procedimiento descrito para el Intermedio 13. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/acetona (20:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (0,36 g, 88%) como un aceite.

5

Intermedio 16. {4-[(3,3-Difluorohept-6-en-1-il)oxi]butil}benceno

Se añadió DAST (0,8 ml, 6,0 mmol) a una solución enfriada de Intermedio 15 (0,36 g, 1,36 mmol) en cloruro de metileno (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se diluyó con cloruro de metileno (10 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 5 ml) y agua (5 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/acetona (20:1) como eluyente. El compuesto del epígrafe se obtuvo (110 mg, 27%) como un aceite marrón.

10
15

Intermedio 17. 4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexanal

Se disolvió el Intermedio 16 (110 mg, 0,39 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y agua (1 ml). Se añadió a esta solución metaperyodato sódico (272 mg, 1,27 mmol) y tetraóxido de osmio (solución en agua al 4%, 0,15 ml). La suspensión se agitó 12 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/acetona (10:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del epígrafe (89 mg, 81%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,50-1,75 (m, 4H); 2,00-2,30 (m, 4H); 2,55-2,70 (m, 4H); 3,40 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,55 (t, J=9,0 Hz, 2H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H); 9,80 (s ancho, 1H).

20
25

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

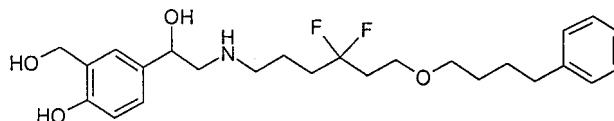
Se añadieron ácido acético (0,1 ml), tamices moleculares (150 mg) y (R,S)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (125 mg, 0,56 mmol) a una solución del Intermedio 17 (80 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se añadió cianoborohidruro sódico (21 mg, 0,33 mmol) y se agitó de nuevo la mezcla durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) y se lavó con salmuera (3 x 2 ml), agua (2 x 2

30

ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo (200 mg) se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

MS (M^+): 491

5 **EJEMPLO 3. (R,S)-4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol**



Se obtuvo a partir del Intermedio 18 (0,20 g, 0,4 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (80:15:1,5) proporcionó
10 (R,S)-4-(2-([4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol (69 mg, 38%) como un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido- D_6), 1,26-1,31 (m, 4H); 1,35-1,41(m, 2H); 1,46-1,55 (m, 2H); 2,12-2,25 (m, 2H); 2,54-2,58 (m, 4H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,47 (d, $J=6,4$ Hz, 2H); 3,65 (t, $J_{\text{F-H}}=13,5$ Hz, 2H); 4,45-4,50 (m, 4H); 4,91 (s ancho, 1H); 5,00 (s ancho, 1H);
15 6,7 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 6,97 (dd, $J_1=7,9$ Hz, $J_2=1,7$ Hz, 1H); 7,19-7,31 (m, 6H); 9,17 (s ancho, 1H).

MS (M^+): 452.

20 **Intermedio 19. Difluoro(fenil)acetaldehído**

Se obtuvo a partir del Intermedio 6 (1,0 g, 6,3 mmol) por el procedimiento descrito para el Intermedio 13. El compuesto del epígrafe se obtuvo (0,88 g, 86%) como un aceite.

Intermedio 20. (2E)-4,4-Difluoro-4-fenilbut-2-enoato de etilo

25 Se disolvió el Intermedio 19 (0,88 g, 5,64 mmol) en THF (12 ml) y se añadió entonces (carbetoximetileno) trifenilfosforano (1,96 g, 5,64 mmol). La solución se agitó a 50°C durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando n-hexano/AcOEt (5:1) como eluyente. El compuesto del epígrafe se obtuvo (1,10 g, 89%) como un aceite amarillo claro.

30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,45 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 4,45 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 6,45 (d, $J_{\text{F-H}}=18$ Hz, 1H); 7,15-7,30 (m, 1H); 7,60-7,70 (m, 3H); 7,70-7,75 (m, 2H).

Intermedio 21. 4,4-Difluoro-4-fenilbutanoato de etilo

Se sometió una solución del Intermedio 20 (1 g, 4,42 mmol) en metanol (20 ml) a hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón (10 mg, 10%) durante 3 horas. La mezcla se filtró seguidamente sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo (0,91 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 22. 4,4-Difluoro-4-fenilbutan-1-ol

Se obtuvo a partir del Intermedio 21 (0,9 g, 4,1 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 2. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un aceite (0,65 g, 85%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,50-1,75 (m, 2H); 2,10-2,30 (m, 2H); 3,55-3,65 (m, 2H); 7,15-7,45 (m, 5H).

Intermedio 23. {4-[(6-Bromohexil)oxi]-1,1-difluorobutil}benceno

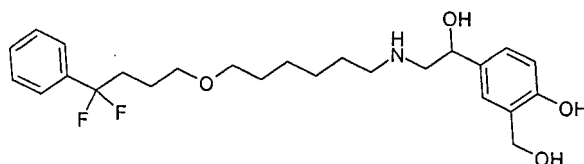
Se obtuvo a partir del Intermedio 22 (0,6 g, 3,22 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 3. El compuesto del epígrafe se obtuvo (1,98 g, 63% de pureza) como un aceite.

Intermedio 24. (R,S)-2-[[6-(4,4-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se obtuvo a partir del Intermedio 23 (0,4 g, 0,6 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 4. El compuesto del epígrafe se obtuvo (0,21 g, 70%) como un aceite.

MS (M^+): 491

EJEMPLO 4. (R,S)-4-(2-[[6-(4,4-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol



Se obtuvo a partir del Intermedio 24 (0,2 g, 0,4 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El compuesto del epígrafe se obtuvo (98 mg, 51%) como un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido- D_6): 1,25-1,31 (m, 4H); 1,34-1,41 (m, 2H); 1,47-1,54 (m, 2H); 2,12-2,25 (m, 2H); 2,54-2,57 (m, 4H); 2,71-2,75 (m, 2H); 3,47 (t, $J=6,4$ Hz, 2H); 3,66 (t, $J_{\text{F-H}}=13,3$ Hz, 2H); 4,45-4,50 (m, 4H); 4,90-4,92 (m, 1H); 4,99 (s ancho, 1H); 6,68 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 6,97 (dd, $J_1=8,3$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H); 7,17-7,31 (m, 6H); 9,14 (s ancho, 1H).

MS (M^+): 451

Intermedio 25. (R,S)-8-(Benciloxi)-5-(1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}etil)quinolin-2(1H)-ona

Se añadieron bicarbonato sódico (0,82 g, 9,7 mmol) y yoduro sódico (0,73 m, 4,87 mmol) a una solución de (R,S)-8-(benciloxi)-5-(2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1H)-ona (1,58 g, 3,25 mmol) e Intermedio 9 (1,0 g, 3,9 mmol) en dimetilsulfóxido (4,5 ml). La mezcla se calentó a 140°C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo (2,14 g, 99%) como un aceite.

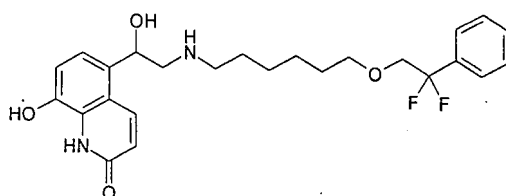
MS (M⁺): 664

Intermedio 26. (R,S)-8-(Benciloxi)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]-amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona

Se añadió fluoruro de tetra-n-butil amonio (1,68 g, 6,42 mmol) a una solución del Intermedio 25 (2,14 g, 3,21 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna usando cloruro de metileno/metanol (desde 95:5 hasta 85:15) como eluyente proporcionó (R,S)-8-(benciloxi)-5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]-amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona (1,27 g, 72%) como un aceite.

MS (M⁺): 550

EJEMPLO 5. (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se añadió paladio al 20% sobre carbón (300 mg) a una solución del Intermedio 26 (1,27 g, 2,3 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación a $2,07 \times 10^5$ Pa durante 3 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y se concentró el disolvente. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (desde 80:8:1 hasta 40:8:1)

proporcionando (R,S)-5-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (0,44 g, 41%) como un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido-D6): 1,14-1,21 (m, 2H); 1,28-1,65 (m, 6H); 2,61-2,72 (m, 2H); 3,14-3,18 (m, 2H); 3,90 (t, $J_{F-H}=13,9$ Hz, 2H); 4,96 (dd, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=4,3$ Hz, 1H); 6,55 (d, $J=9,8$ Hz, 1H); 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,47-7,54 (m, 5H); 8,16 (d, $J=9,8$ Hz, 1H).

MS (M⁺): 496

Intermedio 27. (3-Metilfenil)(oxo)acetato de etilo

Se llevó a reflujo durante 10 minutos una suspensión de dióxido de selenio (6,82 g, 61,4 mmol) en etanol (60 ml) y luego se añadió 2-bromo-1-*m*-toliletanona (13,1 g, 61,4 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante toda la noche. La reacción enfriada se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (9,6 g, 81 %) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,43 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 4,46 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,38-7,49 (m, 2H); 7,79-7,81 (d, $J=6,6$ Hz, 2H).

Intermedio 28. Difluoro(3-metilfenil)acetato de etilo

Se obtuvo a partir del Intermedio 27 (9,6 g, 50 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 1. Se obtuvo difluoro(3-metilfenil)acetato de etilo (8,55 g, 80%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,43 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 4,46 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,25-7,61 (m, 4H).

Intermedio 29. 2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etanol

Se obtuvo a partir del Intermedio 28 (9,5 g, 40 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 2. El compuesto del epígrafe se obtuvo (5,55 g, 80%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2,43 (s, 3H); 4,00 (t, $J_{F-H}=13,5$ Hz, 2H); 7,25-7,35 (m, 4H).

Intermedio 30. 1-{2-[(6-Bromohexil)oxi]-1,1-difluoroetil}-3-metilbenceno

Se obtuvo a partir del Intermedio 29 (5,55 g, 32,2 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 3. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y n-hexano/acetato de etilo (a partir de n-hexano puro hasta 10:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (10,99 g, 100%) como un aceite.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,40-1,60 (m, 2H); 1,81-1,91 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 3,36-3,43 (m, 4H); 3,53 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,82 (t, $J_{F-H}=13,2$ Hz, 2H); 7,24-7,26 (m, 1H); 7,31-7,32 (m, 3H)

10 **Intermedio 31. 2-{6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona**

Se obtuvo a partir del Intermedio 30 (8,77 g, 26,2 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 8. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (4,0 g, 40%) como un aceite.

15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,28-1,33 (m, 4H); 1,51-1,56 (m, 2H); 1,62-1,66 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 3,51 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,63-3,68 (m, 2H); 3,81 (t, $J_{F-H}=13,2$ Hz, 2H); 7,30-7,31 (m, 4H); 7,70-7,73 (m, 2H); 7,83-7,86 (m, 2H).

Intermedio 32. {6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amina

20 Se obtuvo a partir del Intermedio 31 (4,0 g, 14,4 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 9. Se obtuvo {6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amina (1,93 g, 50%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,29-1,32 (m, 4H); 1,37-1,44 (m, 2H); 1,52-1,58 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,66 (t, $J=6,9$ Hz, 2H); 3,53 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,83 (t, $J_{F-H}=13,2$ Hz, 2H);
25 7,30-7,32 (m, 4H).

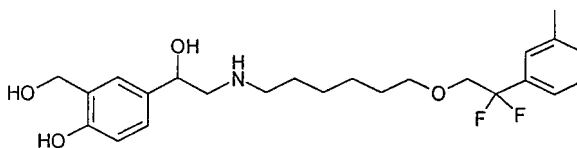
MS (M^+): 271

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

30 Se obtuvo a partir del Intermedio 32 (0,50 g, 1,85 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 10. Se obtuvo (*R,S*)-1-[4-(benciloxi)-3-(hidroximetil)fenil]-2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)etanol (0,98 g, 100%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,31-1,33 (m, 4H); 1,43-1,56 (m, 5H); 2,39 (s, 3H); 2,61-2,67 (m, 3H); 2,83-2,88 (m, 1H); 3,53 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,82 (t, $J_{F-H}=13,3$ Hz, 2H);
35 4,62-4,66 (m, 1H); 4,74 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 6,92 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 7,31-7,43 (m, 11H).

EJEMPLO 6. (R,S)-4-[2-({6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol



Se obtuvo a partir del Intermedio 33 (0,98 g, 1,85 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (40:8:1) como eluyente proporcionó (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metilfenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol (0,44 g, 55%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD), 1,25-1,33 (m, 4H); 1,43-1,56 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 2,58-2,70 (m, 4H); 2,76-2,82 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 3,52 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,82 (t, $J_F=13,5$ Hz, 2H); 4,57-4,60 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 4,77 (s, 2H); 6,81 (d, $J=9,1$ Hz, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,12 (d, $J=9,1$ Hz, 1H); 7,26-7,27 (m, 1H); 7,30-7,32 (m, 3H).

MS (M^+): 437.

Intermedio 34. (R)-5-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadieron carbonildiimidazol (2,75 g, 17 mmol) y trietilamina (2,37 ml, 17 mmol) a una solución de (R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (2,53 g, 11,3 mmol) en cloroformo (12 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se redujo a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y n-hexano/acetato de etilo (1:2) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (1,63 g, 51%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,55 (s, 6 H); 3,54 (t, $J=8,1$ Hz, 1H); 3,94 (t, $J=8,7$ Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 5,10 (s ancho, 1H); 5,56 (t, $J=8,1$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,04-7,07 (m, 1H); 7,15-7,18 (m, 1H).

Intermedio 35. (R)-3-[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadió una solución del Intermedio 34 (1,65 g, 6,62 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a una suspensión enfriada de hidruro sódico al 60% (0,37 g, 9,27 mmol) en dimetilformamida (7,5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego se añadió una

solución del Intermedio 7 (3,19 g, 9,93 mmol) en dimetilformamida (9 ml) a la misma temperatura. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se enfrió hasta 0°C y luego se añadieron HCl 2N (1,5 ml) y agua (20 ml). La solución se extrajo con éter etílico (2 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionó (R)-3-[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,5 g, 46%) como un aceite.

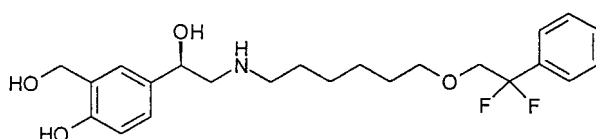
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,26-1,53 (m, 6H); 1,55 (s, 6H); 3,18-3,44 (m, 5H); 3,52 (t, J=6,3 Hz, 1H); 3,79-3,9 (m, 3H); 4,12 (c, J=7,1 Hz, 1H); 4,84 (s, 2H); 5,37-5,44 (m, 1H); 6,84 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,12 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,41-7,46 (m, 3H); 7,50-7,53 (m, 2H).

Intermedio 36. (1R)-2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se añadió trimetilsilanolato potásico (1,54 g, 12 mmol) a una solución del Intermedio 35 (1,5 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó a 70°C en atmósfera inerte durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción enfriada solución saturada de cloruro amónico (60 ml). La suspensión se extrajo con cloruro de metileno (2 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (100:8:1) como eluyente. El compuesto del epígrafe se obtuvo (900 mg, 65%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,2-1,32 (m, 6H); 1,53 (s, 6H); 2,58-2,69 (m, 5H); 2,83-2,88 (m, 1H); 3,52 (t, J=6,5 Hz, 2H); 3,84 (t, J_{F-H}=13,2 Hz, 1H); 4,09-4,13 (m, 1H); 4,58-4,61 (m, 1H); 4,84 (s, 2H); 6,78 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,12 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,42-7,44 (m, J₁=4,9 Hz, J₂=2,2 Hz, 3H); 7,50-7,51 (m, J=3,3 Hz, 2H)

EJEMPLO 7. 4-((1R)-2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxiethyl)-2-(hidroximetil)fenol



Se obtuvo a partir del Intermedio 35 (0,90 g, 1,94 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (40:8:1) como eluyente proporcionó 4-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol (0,44 g, 55%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, Cl₃CD), 1,27-1,31 (m, 4H); 1,41-1,57 (m, 4H); 2,18 (s ancho, 2H); 2,55,2,68 (m, 4H); 2,77-2,82 (m, 1H); 3,50 (s, 1H); 3,52 (t, *J*=6,3 Hz, 2H); 3,84 (t, *J*_{F-H}=13,3 Hz, 2H); 4,58 (dd, *J*₁=9,2 Hz, *J*₂=3,4 Hz, 1H); 4,83 (d, 2H); 6,84 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,02 (d, *J*=2,0 Hz, 1H); 7,16 (dd, *J*₁=8,4 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H); 7,42-7,44 (m, 3H); 7,50-7,54 (m, 2H).

MS (M⁺): 423.

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

Se añadió hidruro sódico al 60% (0,140 g, 18,4 mmol) a una solución de 2,2,3,3-tetrafluoro-1,4-butanodiol (2,0 g, 12,3 mmol) en dimetilformamida (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,30 horas. Seguidamente, se añadió una solución de bromuro de cinamilo (3,2 g, 12,3 mmol) en dimetilformamida (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y n-hexano/acetato de etilo (desde n-hexano puro hasta 5:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (1,8 g, 54%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2,78-3,18 (s ancho, 1H); 3,80-4,05 (m, 4H); 4,28 (d, *J*=9 Hz, 2H); 6,18-6,32 (m, 1H); 6,58-6,62 (m, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H).

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

Se obtuvo a partir del Intermedio 37 (1,80 g, 6,47 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 13. Se obtuvo 2,2,3,3-tetrafluoro-4-[[*(2E)*-3-fenilprop-2-en-1-il]oxi]butanal (1,37 g, 77%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,80-4,05 (m, 4H); 4,20-4,40 (m, 2H); 6,18-6,32 (m, 1H); 6,58-6,62 (t, *J*_{F-H}= 18 Hz, 1H); 7,20-7,35 (m, 5H); 9,50 (s ancho, 1H).

Intermedio 39. (*2E*)-4,4,5,5-Tetrafluoro-6-[[*(2E)*-3-fenilprop-2-en-1-il]oxi]-hex-2-enoato de etilo

Se obtuvo a partir del Intermedio 38 (1,37 g, 4,96 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 20. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando n-hexano/acetato de etilo (15:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (1,2 g, 70%) como un aceite.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,20-1,35 (m, 3H); 3,80-4,05 (m, 2H); 4,20-4,40 (m, 4H); 5,90-6,10 (c, $J_{F-H}=13,5$ Hz, 1H); 6,20-6,38 (m, 2H); 6,60-6,70 (m, 1H); 7,21-7,31 (m, 5H).

Intermedio 40. 4,4,5,5-Tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexanoato de etilo

10 Se obtuvo a partir del Intermedio 39 (1,2 g, 3,46 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 21. Se obtuvo 4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexanoato de etilo (1,0 g, 82%) como un aceite.

15 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,22 (t, $J=9$ Hz, 3H); 1,83-1,95 (m, 2H); 2,30-2,55 (m, 2H); 2,70-2,63 (m, 2H); 2,65-2,80 (m, 2H); 3,50-3,60 (m, 2H); 3,80-3,95 (c, $J_{F-H}=18,0$ Hz, 2H); 4,10-4,20 (m, 2H); 7,15-7,25 (m, 3H); 7,25-7,41 (m, 2H).

Intermedio 41. 4,4,5,5-Tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexan-1-ol

20 Se obtuvo a partir del Intermedio 40 (1,0 g, 2,85 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 2. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y n-hexano/acetato de etilo (desde 10:1 hasta 5:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (0,68 g, 82%) como un aceite.

25 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,70-2,01 (m, 4H); 2,05-2,15 (m, 2H); 2,65-2,75 (m, 2H); 3,50-3,60 (m, 2H); 3,62-3,75 (m, 2H); 3,78-3,95 (t, $J_{F-H}=18,0$ Hz, 2H); 7,05-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H).

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

Se obtuvo a partir del Intermedio 41 (0,68 g, 2,20 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 13. Se obtuvo 4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexanal (0,32 g, 47%) como un aceite.

30 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,80-2,00 (m, 2H); 2,25-2,55 (m, 2H); 2,65-2,85 (m, 4H); 3,50-3,65 (m, 2H); 3,75-3,95 (t, $J_{F-H}=18,0$ Hz, 2H); 7,05-7,20 (m, 3H); 7,20-7,35 (m, 2H); 9,80 (s ancho, 1H).

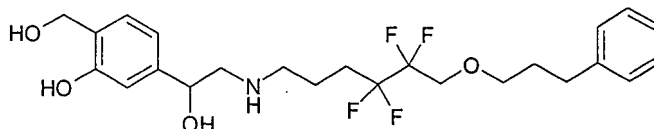
Intermedio 43. (R,S)-1-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino)etanol

35

Se obtuvo a partir del Intermedio 42 (0,32 g, 1,05 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 18. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/trietilamina (100:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (0,17 g, 32%) como un aceite.

5 MS (M⁺): 513

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



10 Se obtuvo a partir del Intermedio 43 (0,17 g, 0,33 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (40:4:0,2) como eluyente proporcionó (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-[[4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino]etil)fenol (0,15 g, 96%) como un aceite.

15 RMN de ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-D₆): 1,57-1,64 (m, 2H); 1,78-1,86 (m, 2H); 2,05-2,17 (m, 2H); 2,56-2,63 (m, 4H); 3,54 (d, J=6,4 Hz, 2H); 3,91 (d, J_{F-H}=14,9 Hz, 3H); 4,45-4,51 (m, 3H); 4,91 (t, J=5,6 Hz, 1H); 5,01 (d, J=3,7 Hz, 1H); 6,68 (d, J=7,9 Hz, 1H); 6,97 (dd, J₇=8,3 Hz, J₂=2,1 Hz, 1H); 7,15-7,20 (m, 3H); 7,25-7,30 (m, 3H); 9,15 (s ancho, 1H).

MS (M⁺): 473

20

Intermedio 44. N-Bencil-6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexan-1-amina

Se calentó a 120°C durante dos horas una solución del Intermedio 7 (5,0 g, 15,6 mmol) y bencil amina (3,4 ml, 31,1 mmol). La mezcla de reacción bruta se trató con éter etílico y se filtró el sólido resultante. El disolvente se concentró y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/metanol (desde 99:1 hasta 95:5) como eluyente, proporcionando N-bencil-6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexan-1-amina (3,2 g, 59%) como un aceite.

25 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,24-1,32 (m, 2H); 1,46-1,63 (m, 4H); 2,58-2,64 (m, 4H); 3,49-3,53 (t, J=6,5 Hz, 2H); 3,79-3,88 (m, 4H); 7,30-7,33 (m, 5H); 7,42-7,44 (m, 3H); 30 7,50-7,54 (m, 2H).

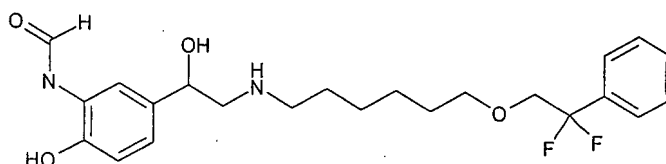
Intermedio 45. (R,S)-2-{Bencil[6-(2,2-difluoro-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-[4-(benciloxi)-3-nitrofenil]etanol

Se calentó a 120°C durante 2 horas una solución del Intermedio 44 (3,2 g, 9,22 mmol) y 2-(3-nitro-4-fenoxifenil)-oxirano (2,27 g, 8,38 mmol). Un análisis de HPLC-MS de la mezcla de reacción bruta reveló que había dos productos principales: (R,S)-2-{bencil[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino}-1-[4-(benciloxi)-3-nitrofenil]etanol y el isómero correspondiente (R,S)-1-{bencil[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino}-1-[4-(benciloxi)-3-nitrofenil]etanol (60:40). La reacción se enfrió y el aceite resultante (5,18 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 46. (R,S)-1-[3-Amino-4-(benciloxi)fenil]-2-{bencil[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino}etanol

Se añadió dicloruro de estaño (6,34 g, 33,5 mmol) a una solución del Intermedio 45 (5,18 g, 8,38 mmol) en etanol (110 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante (3,92 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 9. (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluoro-2-feniletotoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida



Se calentó a 50°C durante 15 minutos una mezcla de ácido fórmico (0,62 ml, 13,32 mmol) y anhídrido acético (0,78 g, 7,65 mmol). La mezcla se enfrió hasta 10°C y se añadió gota a gota una solución del Intermedio 46 (3,2 g) en tetrahidrofurano (18 ml) y tolueno (18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/metanol (desde 98:2 hasta 95:5) como eluyente proporcionando la (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-feniletotoxi)hexil]-amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida dibencilada bruta (2,44 g) como un aceite. Se sometió a hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón (0,3 g) durante 4 horas una solución de este aceite en etanol (150 ml). La mezcla se filtró a continuación sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (80:8:1) como eluyente proporcionando (R,S)-[5-(2-{[6-(2,2-difluoro-2-

feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida (464 mg, rendimiento total de las tres etapas del 14%) como un aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido- D_6): 1,17-1,18 (m, 4H); 1,26-1,33 (m, 2H); 1,36-1,44 (m, 2H); 2,44-2,47 (m, 2H); 2,50-2,57 (m, 2H); 3,41-3,45 (d, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,90 (d, $J=13,7$ Hz, 2H); 4,42-4,48 (m, 1H); 6,77 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,85 (dd, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H); 7,45-7,53 (m, 5H); 7,99 (d, $J=2,0$ Hz, 1H); 8,24 (s, 1H); 9,51 (s ancho, 1H).

MS (M^+): 436

Intermedio 47. (3-Bromofenil)(oxo)acetato de etilo

Se obtuvo a partir de 2-bromo-1-*m*-bromofeniletanona (27,7 g, 0,10 mol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 27. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (20,7 g, 81 %) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,40 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 4,45 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,40 (t, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,98 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 8,20 (s, 1H).

Intermedio 48. (3-Bromofenil)difluoroacetato de etilo

Se obtuvo a partir del Intermedio 47 (28,80 g, 0,112 mol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y *n*-hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (26,3 g, 84%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 4,30 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,30 (t, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,78 (s, 1H).

Intermedio 49. 2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetanol

Se obtuvo a partir del Intermedio 48 (21,1 g, 75,6 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 2. El compuesto del epígrafe se obtuvo (17,2 g, 96%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3,95 (t, $J_{\text{F-H}}=13,5$ Hz, 2 H); 7,30 (t, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,65 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 7,70 (s, 1H).

Intermedio 50. 1-Bromo-3-{2-[(6-bromohexil)oxi]-1,1-difluoroetil}benceno

Se obtuvo a partir del Intermedio 49 (17,6 g, 74 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 3. El aceite bruto se purificó por destilación proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite de 60% de pureza (9,5 g). El residuo de destilación se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno como

eluyente proporcionando una segunda tanda de 1-bromo-3-{2-[(6-bromohexil)oxi]-1,1-difluoroetil}benceno de 65 % de pureza (15,2 g) (rendimiento total: 53%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,25-1,55 (m, 8H); 1,81-1,88 (m, 1H); 3,37-3,41 (m, 1H); 3,46-3,53 (m, 2H); 3,78-3,86 (m, 2H); 7,30-7,34 (m, 1H); 7,44-7,46 (m, 1H); 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,67 (s, 1H).

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

Se añadieron dicarbonato de diterc-butilo (5,35 g, 24,5 mmol) y trietilamina (3,4 ml, 24,5 mmol) a una solución de (*R,S*)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (5,0 g, 22,3 mmol) en cloruro de metileno (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se redujo el disolvente a presión reducida. La trituración con éter etílico proporcionó la amina de partida protegida (6,8 g, 94%) como un sólido blanquecino. Se añadió gota a gota una solución de este sólido en dimetilformamida (30 ml) a una suspensión enfriada de hidruro sódico (1,07 g, 27 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y luego se agitó a 40°C durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y la fase orgánica se acidificó con HCl 2N, se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (2 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se redujo a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo (4,4 g, 85%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,52-1,61 (m, 6H); 3,55 (t, $J=8,2$ Hz, 1H); 3,94 (t, $J=8,7$ Hz, 1H); 4,86 (s, 2H); 5,42 (s ancho, 1H); 5,55 (t, $J=8,1$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J=1,6$ Hz, 1H); 7,17 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H).

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

Se obtuvo a partir del Intermedio 50 (4,6 g de 50% de pureza, 5,7 mmol) e Intermedio 51 (1,14 g, 4,56 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 35. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/metanol (desde cloruro de metileno puro hasta 98:2) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (2,06 g, 80%) como un aceite.

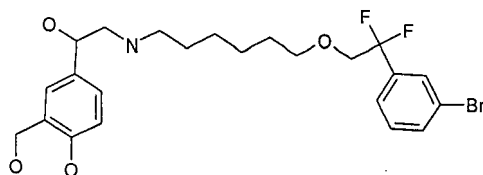
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,30-1,32 (m, 4H); 1,52-1,58 (m, 3H); 1,54 (s, 6H); 3,18-3,43 (m, 4H); 3,48-3,54 (m, 2H); 3,77-3,88 (m, 3H); 4,84 (s, 2H); 5,40 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J=1,6$ Hz, 1H); 7,12 (dd, $J_1=8,4$ Hz, $J_2=2,3$ Hz, 1H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,44-7,46 (m, 1H); 7,56-7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,67 (s, 1H).

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

Se obtuvo a partir del Intermedio 52 (1,24 g, 2,18 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 36. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (100:8:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (0,9 g, 76%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,23-1,32 (m, 6H); 1,54 (s, 6H); 2,58-2,70 (m, 3H); 2,84-2,89 (m, 1H); 3,49-3,53 (m, 2H); 3,69-3,86 (m, 4H); 4,59-4,64 (dd, $J_1=9,2$ Hz, $J_2=3,4$ Hz, 1H); 4,85 (s, 2H); 6,79 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,11-7,14 (m, 1H); 7,32 (d, $J=7,7$ Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,67 (s, 1H).

EJEMPLO 10. (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil}amino)-1-hidroxietyl]-2-(hidroximetil)fenol



Se obtuvo a partir del Intermedio 53 (0,90 g, 1,66 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (40:8:1) como eluyente proporcionó (R,S)-4-[2-({6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil}amino)-1-hidroxietyl]-2-(hidroximetil)fenol (0,36 g, 55%) como un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,27-1,30 (m, 4H); 1,41-1,56 (m, 4H); 2,51-2,77 (m, 4H); 3,51 (t, $J=6,3$ Hz, 2H); 3,53 (s ancho, 4H); 3,82 (t, $J_{F-H}=12,8$ Hz, 2H); 4,53-4,57 (m, 1H); 4,76 (s, 2H); 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J=1,9$ Hz, 1H); 7,11 (dd, $J_1=8,0$, $J_2=1,9$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,56-7,59 (m, 1H); 7,67 (s, 1H).

MS (M^+): 502.

Intermedio 54. (R,S)-3-{6-[2-(3-Aminofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil}-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se añadieron a una solución del Intermedio 52 (4,65 g, 8,18 mmol) en tolueno (20 ml) bis(dibencilidenacetona)paladio (230 mg, 0,4 mmol), tri-terc-butilfosfina (83 μl , 0,4 mmol) y bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1M en hexano (9 ml, 9 mmol) en atmósfera inerte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con

éter etílico (20 ml) y se añadió HCl 2N (0,25 ml). La fase orgánica se lavó con hidróxido
sódico 2N (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄); y el disolvente
se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de
sílice y cloruro de metileno/metanol (desde cloruro de metileno puro hasta 98:2) como
5 eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (2,71 g, 66 %) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,30-1,38 (m, 4H); 1,48-1,58 (m, 3H); 1,55 (s, 6H);
3,23-3,43 (m, 3H); 3,52 (t, J=6,3 Hz, 2H); 3,76-3,89 (m, 4H); 4,85 (s, 2 H); 5,40 (t, J=8,0
Hz, 1H); 6,72-6,76 (m, 1H); 6,82-6,89 (m, 3H); 7,01 (d, J=1,1 Hz, 1H); 7,11-7,22 (m, 2H).

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

Se añadió una solución de cianuro potásico (0,87 g, 10,7 mmol) en agua (20 ml) a una
solución del Intermedio 54 (2,71 g, 5,4 mmol) en ácido acético (20 ml) y agua (10 ml). La
mezcla se agitó durante la noche en atmósfera inerte. La mezcla de reacción bruta se
15 diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos
reunidos se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se
concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y acetato
de etilo como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (2,2 g, 73%) como un
aceite.

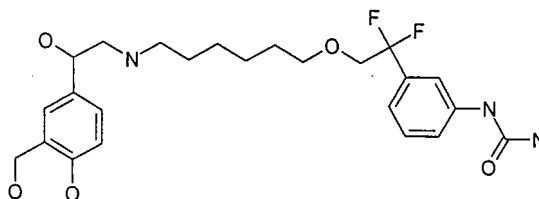
20 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,30-1,38 (m, 4H); 1,47-1,58 (m, 3H); 1,55 (s, 6H);
3,25-3,41 (m, 3H); 3,45-3,51 (m, 2H); 3,79-3,93 (m, 4H); 4,85 (s, 2H); 5,15 (s ancho, 2H);
5,46 (t, J=8,2 Hz, 1H); 6,87 (d, J=8,5 Hz, 1H); 7,00 (d, J=1,9 Hz, 1H); 7,12-7,16 (m, 2H);
7,30-7,38 (m, 2H); 7,88-7,90 (m, 1H); 8,00 (s ancho, 1H).

25 **Intermedio 56. (R,S)-N-(3-[2-({6-[2-(2,2-Dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]-1,1-difluoroetil]fenil)urea**

Se obtuvo a partir del Intermedio 55 (2,2 g, 4 mmol) por el procedimiento descrito en el
Intermedio 36. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro
de metileno/etanol/hidróxido de amonio (100:8:1) como eluyente proporcionó el
30 compuesto del epígrafe (1,12 g, 54%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,22-1,28 (m, 4H); 1,39-1,49 (m, 4H); 1,53 (s, 6H);
2,56-2,87 (m, 3H); 3,48 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,69-3,86 (m, 4H); 4,68 (dd, J₁=9,2 Hz, J₂=3,7
Hz, 1H); 4,82 (s, 2H); 4,95 (s ancho, 2H); 6,79 (d, J=8,2 Hz, 1H); 7,00 (d, J=1,6 Hz, 1H);
7,11-7,20 (m, 2H); 7,33-7,39 (m, 2H); 7,58-7,61 (m, 1H).

EJEMPLO 11. (R,S)-N-[3-(1,1-Difluoro-2-[[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi]etil)fenil]urea



Se obtuvo a partir del Intermedio 56 (1,12 g, 2,15 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (40:8:1) como eluyente proporcionó (R,S)-N-[3-(1,1-difluoro-2-[[6-({2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi]etil)fenil]urea (0,49 g, 46%) como un sólido blanquecino.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- D_6): 1,20-1,26 (m, 4H); 1,32-1,47 (m, 4H); 2,54-2,57 (m, 4H); 3,45 (t, $J=6,6$ Hz, 2H); 3,86 (t, $J_{\text{F-H}}=13,9$ Hz, 2H); 4,46-4,51 (m, 3H); 4,94 (s ancho, 1H); 5,04 (s ancho, 1H); 5,92 (s, 2H); 6,68 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,98 (dd, $J_1=8,0$, $J_2=1,9$ Hz, 1H); 7,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J=1,9$ Hz, 1H); 7,32 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,74 (s, 1H).

MS (M^+): 481.

Intermedio 57. 1-Bromo-3-{2-[[6-(bromohexil)oxi]-1,1-difluoroetil]benceno

Se enfrió hasta 0°C una solución de alcohol bencílico (3,2 ml, 30,9 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y se añadió lentamente hidruro sódico al 60% (1,23 g, 30,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego se enfrió hasta 0°C de nuevo y se añadió lentamente una solución del Intermedio 50 (12,72 g, 20,6 mmol) en dimetilformamida (65 ml). La mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se enfrió hasta 0°C y se añadió agua (3 ml) y luego se concentró. El residuo se disolvió con cloruro de metileno (150 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (5,1 g, 57%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,25-1,36 (m, 4 H); 1,50-1,62 (m, 4 H); 3,43-3,52 (m, 4 H); 3,81 (t, $J=12,8$ Hz, 2 H); 4,50 (s, 2 H); 7,26-7,35 (m, 6 H); 7,43-7,46 (m, 1 H); 7,57 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H); 7,68 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H).

Intermedio 58. [3-(2-[[6-(benciloxi)hexil]oxi]-1,1-difluoroetil)fenil]amina

Se obtuvo a partir del Intermedio 57 (5,04 g, 11,88 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 54. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/metanol (desde cloruro de metileno puro hasta 99:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (3,9 g, 90 %) como un aceite.

5 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,28-1,38 (m, 4 H); 1,52-1,66 (m, 4 H); 3,43-3,54 (m, 4 H); 3,80 (t, $J=13,5$ Hz, 2 H); 4,50 (s, 2 H); 6,73 (dd, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, 1 H); 6,81-6,82 (m, 1 H); 6,87 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H); 7,19 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H); 7,27-7,31 (m, 1 H); 7,32-7,38 (m, 4H).

10 **Intermedio 59. *N*-([3-(2-[6-(Benciloxi)hexil]oxi)-1,1-difluoroetil]fenil]-amino)carbonil)glicinato de etilo**

Se añadió isocianatoacetato de etilo (1,38 ml, 12,3 mmol) a una solución del Intermedio 58 (3,9 g, 10,7 mmol) en cloruro de metileno (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción bruta se enfrió hasta 0°C y
15 luego se añadió metanol (2,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna usando cloruro de metileno/metanol (desde cloruro de metileno puro hasta 98:2) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (5,1 g, 95 %) como un aceite.

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,27-1,36 (m, 7H); 1,49-1,65 (m, 4H); 3,51 (m, 4H); 3,80 (t, $J_{F-H}=12,9$ Hz, 2H); 4,02 (s, 2H); 4,22 (c, $J=7,2$ Hz, 2H); 4,53 (s, 2H); 7,13-7,18 (m, 2H); 7,30-7,36 (m, 6H); 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H).

Intermedio 60. *N*-([3-(2-[6-(benciloxi)hexil]oxi)-1,1-difluoroetil]fenil]amino)carbonil)glicina

25 Se añadió NaOH 2N (18 ml, 35 mmol) a una solución del Intermedio 59 (5,09 g, 10 mmol) en etanol (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y el
30 disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del epígrafe (4,23 g, 88%).

35 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,25-1,34 (m, 4H); 1,49-1,58 (m, 4H); 3,49 (t, $J=6,6$ Hz, 4H); 3,80 (t, $J_{F-H}=12,9$ Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 4,52 (s, 2H); 5,81 (s ancho, 1H); 7,15 (d, $J=7,4$ Hz, 1H); 7,29-7,34 (m, 6H); 7,40 (d, $J=1,9$ Hz, 2H); 7,66 (s ancho, 1H).

Intermedio 61. 3-[3-(2-[[6-(benciloxi)hexil]oxi]-1,1-difluoroetil)fenil] imidazolidin-2,4-diona

Se calentó a 140°C durante 12 horas una solución del Intermedio 60 (3,42 g, 7,4 mmol), agua (20 ml) y HCl concentrado (5,5 ml). Se enfrió la reacción. La mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se obtuvo el compuesto del epígrafe (2,52 g, 76%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,33 (s ancho, 4H); 1,58 (s ancho, 4H); 3,43-3,54 (m, 4H); 3,84 (t, *J*_{F-H}=13,0 Hz, 2H); 4,13 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 5,56 (s ancho, 1H); 7,34 (s ancho, 6H); 7,53 (s ancho, 3H); 7,61 (s, 1H).

Intermedio 62. 3-(3-{1,1-difluoro-2-[(6-hidroxihexil)oxi]etil}fenil) imidazolidin-2,4-diona

Se añadió paladio sobre carbón (300 mg) a una solución del Intermedio 61 (2,52 g, 5,65 mmol) en etanol (120 ml). La mezcla se sometió a hidrogenación a 2,76 x 10⁵ Pa durante 4 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe (1,94 g, 96%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,23-1,32 (m, 4H); 1,50-1,59 (m, 3H); 3,50-3,62 (m, 4H); 3,73 (c, *J*=7,1 Hz, 1H); 3,86 (t, *J*_{F-H}=12,8 Hz, 2H); 4,17 (s, 2H); 5,99 (s ancho, 1H); 7,52-7,56 (m, 4H); 7,61 (s ancho, 1H).

Intermedio 63. Metanosulfonato de 6-{2-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)fenil]-2,2-difluoroetoxi}hexilo

Se disolvió el Intermedio 62 (1,94 g, 5,45 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) y se añadió seguidamente trietilamina (1,21 ml, 8,72 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente a la misma temperatura una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,680 ml, 8,72 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se enfrió hasta 0°C y luego se añadió solución acuosa al 50% /hidróxido de amonio (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml), salmuera (1 x 40 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El compuesto del epígrafe se obtuvo (2,4 g, 100%) como un aceite.

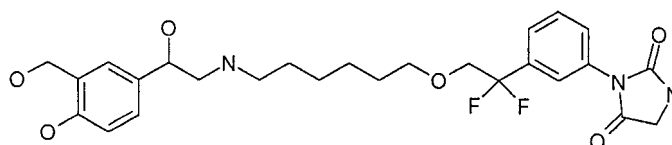
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,34-1,43 (m, 4H); 1,54-1,72 (m, 6H); 3,0 (s, 3H); 3,53 (t, *J*=6,2 Hz, 2H); 3,86 (t, *J*_{F-H}=12,8 Hz, 2H); 4,17 (s, 2H); 5,88 (s ancho, 1H); 7,54 (s ancho, 4H); 7,62 (s ancho, 1H).

Intermedio 64. 3-(3-{2-[(6-{[2-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-2-hidroxietil]amino}hexil)oxi]-1,1-difluoroetil}fenil)imidazolidin-2,4-diona

Se añadieron (*R,S*)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (1,64 g, 7,33 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (1,74 g, 5,4 mmol) a una solución del Intermedio 63 (2,4 g, 5,4 mmol) en dimetilformamida (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 98 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró y el residuo se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna usando cloruro de metileno/etanol/ hidróxido de amonio (100:8:1) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (0,67 g, 22 %) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,22-1,33 (m, 3H); 1,54 (s, 6H); 2,57-2,67 (m, 3H); 2,82-2,87 (m, 1H); 3,52 (t, *J*=6,5 Hz, 2H); 3,69-3,76 (m, 2H); 3,81-3,90 (m, 2H); 4,13 (s, 2H); 4,64 (dd, *J*₁=9,2 Hz, *J*₂=3,4 Hz, 1H); 4,85 (s, 2H); 6,79 (d, *J*=8,5 Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,13 (dd, *J*₁=8,4 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,51-7,56 (m, 2H); 7,62 (s ancho, 1H).

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



Se obtuvo a partir del Intermedio 64 (0,67 g, 1,20 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/etanol/hidróxido de amonio (40:8:1) como eluyente proporcionó 3-[3-(1,1-difluoro-2-{[6-{(2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona (0,04 g, 10%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-D₆): 1,15-1,30 (m, 4H); 1,35-1,45 (m, 4H); 2,60-2,80 (m, 4H); 3,46-3,50 (m, 2H); 3,95 (t, *J*=13,9 Hz, 2H); 4,07 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 4,60-4,70 (m, 1H); 6,72 (d, *J*=7,9 Hz, 1H); 7,01 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,51-7,61 (m, 4H); 8,34 (s ancho, 1H).

Intermedio 65. 2-bromo-1-(3-metoxifenil)etanona

Se añadió gota a gota una solución de bromo (2,05 ml, 40 mmol) en cloroformo (20 ml) a una solución de 1-(3-metoxifenil)etanona (5,5 ml, 40 mmol) en cloroformo (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna usando cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (8,44 g, 84%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,9 (s, 3H); 4,5 (s, 2H); 7,14-7,18 (dd, J=7,8, 3,2 Hz, 1H); 7,43 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,51-7,58 (m, 2H).

Intermedio 66. (3-Metoxifenil)(oxo)acetato de etilo

Se llevó a reflujo durante 10 minutos una suspensión de dióxido de selenio (4,08 g, 37 mmol) en etanol (35 ml) y luego se añadió el Intermedio 65 (8,44 g, 37 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante la noche. La reacción enfriada se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (4,12 g, 53 %) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,43 (t, J=7,1 Hz, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,46 (c, J=7,3 Hz, 2H); 7,21 (dd, J=8,2, 2,7 Hz, 1H); 7,42 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,54-7,59 (m, 2H).

Intermedio 67. Difluoro(3-metoxifenil)acetato de etilo

Se obtuvo a partir del Intermedio 66 (4,12 g, 20 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 1. Se obtuvo difluoro(3-metoxifenil)acetato de etilo (4,35 g, 94%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,29 (c, J=7,1 Hz, 2H); 7,02 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,19 (d, J=7,7 Hz, 1H); 7,37 (t, J=8,0 Hz, 1H).

Intermedio 68. 2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etanol

Se obtuvo a partir del Intermedio 67 (4,35 g, 19 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 2. El compuesto del epígrafe se obtuvo (3,19 g, 90%) como un aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,84 (s, 3H); 3,97 (t, J=13,5 Hz, 2H); 6,99-7,11 (m, 3H); 7,37 (t, J=8,0 Hz, 1H).

Intermedio 69. 1-{2-[(6-bromohexil)oxi]-1,1-difluoroetil}-3-metoxibenceno

Se añadieron hidruro sódico al 60% (1,36 g, 33,9 mmol) y 1,6-dibromohexano (5,2 ml, 33,9 mmol) a una solución enfriada del Intermedio 68 (3,19 g, 16,95 mmol) en dimetilformamida (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La
5 mezcla bruta se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. Se eliminó por destilación a presión reducida (P = 0,15-0,18 mmHg, T 60-65°C) el exceso de 1,6-dibromohexano y la mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloruro de metileno como eluyente. El compuesto del epígrafe se obtuvo (3,41 g, 57 %) como un aceite.

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,22-1,48 (m, 4H); 1,50-1,64 (m, 2H); 1,76-1,90 (m, 2H); 3,38 (t, J=6,87 Hz, 2H); 3,52 (t, J=6,457 Hz, 2H); 3,78-3,87 (m, 5H); 6,98 (dd, J=8,24 Hz, J=1,92 Hz, 1H); 7,05-7,10 (m, 2H); 7,34 (t, J=7,97 Hz, 1H).

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

15 Se obtuvo a partir del Intermedio 69 (3,41 g, 9,7 mmol) y el Intermedio 51 (1,37 g, 5,49 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 35. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y hexano / acetato de etilo (1:2) como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe (1,96 g, 69%) como un aceite.

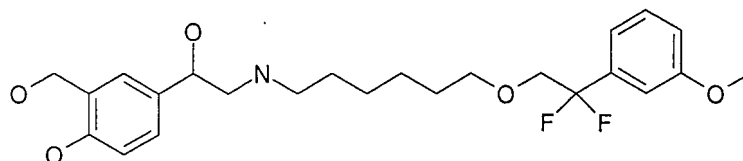
20 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,22-1,41 (m, 4H); 1,49-1,63 (m, 4H); 1,54 (s, 6H); 3,16-3,45 (m, 4H); 3,50-3,54 (m, 2H); 3,81-3,84 (m, 5H); 4,84 (s, 2H); 5,40 (t, J=8,0 Hz, 1H); 6,84 (d, J=8,5 Hz, 1H); 6,96-7,14 (m, 5H); 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1H).

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

25 Se obtuvo a partir del Intermedio 70 (1,96 g, 3,77 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 36. El compuesto del epígrafe se obtuvo (1,78 g, 96%) como un aceite.

30 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,22-1,38 (m, 4H); 1,49-1,63 (m, 4H); 1,53 (s, 6H); 2,53-2,74 (m, 4H); 2,81-2,90 (m, 1H); 3,46-3,57 (m, 2H); 3,81-3,84 (m, 5H); 4,60-4,70 (m, 1H); 4,84 (s, 2H); 6,79 (d, J=8,5 Hz, 1H); 6,96-7,14 (m, 5H); 7,34 (t, J=7,9 Hz, 1H).

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



Se obtuvo a partir del Intermedio 71 (1,78 g, 3,61 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y cloruro de metileno/metanol/trietilamina (91:8:1) como eluyente proporcionó (R,S)-4-[2-({6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil}amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol (1,52 g, 93%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,18-1,34 (m, 4H); 1,43-1,50 (m, 2H); 1,56-1,69 (m, 2H); 2,85 (d, $J=20,1$ Hz, 4H); 3,48 (t, $J=6,3$ Hz, 2H); 3,72-3,87 (m, 5H); 4,49 (s, 2H); 4,80 (s ancho, 1H); 6,70 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,87-7,32 (m, 5H); 7,34 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 8,04 (s ancho, 1H).

Intermedio 72. 8-(Benciloxi)-5-((1R)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}etil)quinolin-2(1H)-ona

Se añadieron bicarbonato sódico (2,49 g, 29,4 mmol) y yoduro sódico (2,22 g, 14,8 mmol) a una solución de (8-(benciloxi)-5-((1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)quinolin-2(1H)-ona (4,80 g, 9,83 mmol) e Intermedio 9 (3,04 g, 11,8 mmol) en dimetilsulfóxido (13,5 ml). La mezcla se calentó a 140°C durante 2 horas. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo (6,40 g, 98%) como un aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 0,20-0,31 (m, 5H); 1,03-1,11 (m, 10 H); 1,38-1,49 (m, 5H); 1,63-1,80 (m, 5H); 2,75-2,95 (m, 2H); 3,08-3,15 (m, H); 3,66-3,73 (m, 2H); 3,98-4,07 (m, 2H); 5,35 (s, 2H); 6,85 (d, $J=9,9$ Hz, 1H); 7,19 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,45 (s, 2H); 7,58-7,65 (m, 6H); 7,69-7,71 (m, 2H); 8,50 (d, $J=9,9$ Hz, 1H).

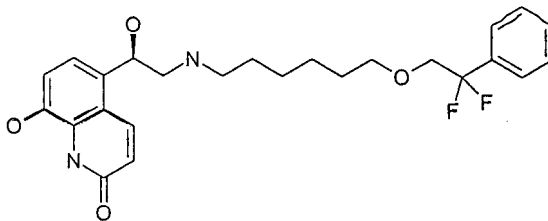
Intermedio 73. 8-(Benciloxi)-5-((1R)-2-{{6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil}amino}-1-hidroxietil)quinolin-2(1H)-ona

Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (5,02 g, 19,26 mmol) a una solución del Intermedio 72 (6,4 g, 9,63 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna usando cloruro de metileno/metanol (desde

95:5 hasta 85:15) como eluyente proporcionó 8-(benciloxi)-5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)quinolin-2(1*H*)-ona (1,1 g, 20%) como un aceite.

MS (M⁺): 550

5 **EJEMPLO 14. 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona**



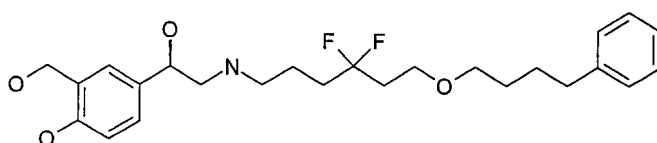
10 Se obtuvo a partir del Intermedio 73 (1,10 g, 2,0 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95:5) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,50 g, 54%) como un aceite.

15 RMN de ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-D₆): 1,15-1,35 (m, 5H); 1,40-1,50 (m, 3H); 1,55-1,65 (m, 2H); 2,80-3,02 (m, 6H); 3,88-3,98 (m, 2H); 5,35-5,45 (m, 1H); 6,55 (d, *J*=9,4 Hz, 1H); 7,00 (d, *J*=7,7 Hz, 1H); 7,15 (d, *J*=7,4 Hz, 1H); 7,45-7,62 (m, 5H); 8,26 (d, *J*=9,6 Hz, 1H).

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

20 Se obtuvo a partir del Intermedio 17 (0,39 g, 1,38 mmol) y (*R*)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,62 g, 2,77 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 18. El compuesto del epígrafe se obtuvo (0,42 g, 60%) como aceite y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

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



30

Se obtuvo a partir del Intermedio 74 (0,41 g, 0,83 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El aceite resultante se purificó por HPLC semipreparativa dando el compuesto del epígrafe (0,12 g, 31%) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,54-1,63 (m, 4H); 1,82-1,90 (m, 4H); 2,01-2,12 (m, 4H); 2,55-2,61 (m, 4H); 3,37 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,50 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,38 (s ancho, 2H); 4,78 (s ancho, 1H); 6,64 (s ancho, 1H); 6,83 (s ancho, 1H); 6,95 (s ancho, 1H); 7,12-7,26 (m, 5H); 8,34 (s ancho, 1H).

MS (M^+): 451.

10 Intermedio 75. Acetato de 3-oxo-3-fenilpropilo

Se añadió a una solución de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ona (1,0 g, 5,93 mmol) en ácido acético (8 ml) acetato sódico (2,43 g, 29,7 mmol) y yoduro potásico (100 mg). La mezcla se calentó en un tubo herméticamente cerrado a 130°C durante toda la noche. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 50 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo (1,0 g, 88%) como un sólido naranja.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 2,03 (s, 3H); 3,32 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 4,52 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,40-7,63 (m, 3H); 7,89-8,02 (m, 2H).

MS (M^+): 192.

Intermedio 76. Acetato de 3,3-difluoro-3-fenilpropilo

A una suspensión del Intermedio 75 (1,0 g, 5,20 mmol) en trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (deoxofluor[®]) (1,7 ml, 7,80 mmol) se añadió complejo de trifluoruro de boro - éter dimetilico (99 □□, 0,78 mmol). La mezcla se calentó durante la noche a 85°C y en argón. Después de enfriar hasta 0°C , la reacción se diluyó con cloruro de metileno (10 ml) y luego, se añadió muy lentamente solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). La fase orgánica reunida se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4), y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (desde n-hexano puro hasta 6:4) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,30 g, 30%) como aceite naranja.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,94 (s, 3H); 2,47-2,57 (m, 2H); 4,22 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,42-7,48 (m, 5H).

Intermedio 77. 3,3-Difluoro-3-fenilpropan-1-ol

Se añadió una solución de hidruro sódico al 35% (1 ml) a una suspensión del Intermedio 76 (0,30 g, 1,40 mmol) en etanol (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción bruta se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se lavó con agua (1 x 30 ml) y ácido clorhídrico 1N (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo (0,22 g, 89%) como aceite naranja y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN de ¹H (300 MHz, Cl₃CD): 2,36-2,52 (m, 2H); 3,85 (t, J=6,0 Hz, 2H); 7,44-7,51 (m, 5H).

Intermedio 78. Éter 6-bromohexil 3,3-difluoro-3-fenilpropílico

Se obtuvo a partir del Intermedio 77 (0,41 g, 0,83 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 69. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (desde n-hexano puro hasta 9:1) dando el compuesto del epígrafe (0,85 g de 66% de pureza, 64%) como aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, Cl₃CD): 1,42-1,47 (m, 4H); 1,81-1,89 (m, 4H); 2,46-2,51 (m, 2H); 3,32-3,43 (m, 4H); 3,54 (t, J=6,0 Hz, 2H); 7,42-7,47 (m, 5H).

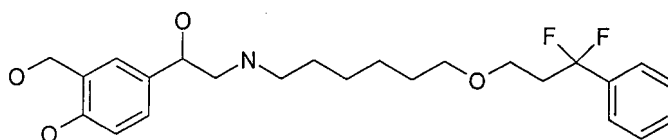
Intermedio 79. (R,S)-3-[6-(3,3-Difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]-5-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Se obtuvo a partir del Intermedio 78 (0,85 g, of 66% de pureza, 1,86 mmol) y el Intermedio 51 (0,93 g, 3,72 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 35. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (desde n-hexano puro hasta 1:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,44 g, 47%) como aceite.

RMN de ¹H (300 MHz, Cl₃CD): 1,32-1,61 (m, 8H); 1,54 (s, 6H); 2,46 (h, J=9,0 Hz, 2H), 3,32-3,44 (m, 4H); 3,54 (t, J=6,0 Hz, 2H); 3,73 (c, J=6,0 Hz, 2H); 4,84 (s, 2H); 5,37-5,43 (m, 1H); 6,83 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,12 (d, J=9,0 Hz, 1H); 7,41-7,47 (m, 5H).

MS (M⁺): 503.

EJEMPLO 16. (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-Difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol



Se obtuvo a partir del Intermedio 79 (0,44 g, 1,0 mmol) por los procedimientos descritos en el Intermedio 36 y Ejemplo 1. El aceite resultante se purificó por HPLC semipreparativa dando el compuesto del epígrafe (44 mg, 10%) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,22-1,66 (m, 8H); 1,87-2,03 (m, 4H); 2,40-2,54 (m, 4H); 3,29-3,38 (m, 2H); 3,50-3,56 (m, 2H); 4,49 (s ancho, 2H); 4,83 (s ancho, 1H); 6,68-6,89 (m, 1H); 6,91-6,93 (m, 1H); 7,01 (s ancho, 1H); 7,38-7,49 (m, 5H).

MS (M^+): 437.

Intermedio 80. Éter alil 2,2-difluoro-2-feniletílico

Se obtuvo a partir del Intermedio 6 (10,0 g, 63 mmol) y bromuro de alilo (6,5 ml, 76 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 11. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno proporcionó el compuesto del epígrafe (11,2 g, 89%) como aceite.

RMN de ^1H (400 MHz, Cl_3CD): 3,76-3,90 (m, 2H); 3,98-4,12 (m, 2H); 5,14-5,32 (m, 2H); 5,70-5,90 (m, 1H); 7,35-7,59 (m, 5H).

Intermedio 81. 3-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)propan-1-ol

Se obtuvo a partir del Intermedio 80 (10,6 g, 53 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 12. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (desde 1:4 hasta acetato de etilo puro) proporcionó el compuesto del epígrafe (10,7 g, 96%) como aceite.

RMN de ^1H (200 MHz, Cl_3CD): 1,80 (ct, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,66-3,73 (m, 4H); 3,86 (t, $J_{\text{F-H}}=12,9$ Hz, 2H), 7,43-7,54 (m, 5H).

Intermedio 82. 3-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)propanal

Se obtuvo a partir del Intermedio 81 (3,0 g, 14,4 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 13. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno proporcionó el compuesto del epígrafe (1,86 g, 60%) como aceite.

RMN de ^1H (200 MHz, Cl_3CD): 2,67 (td, $J_1=6,0$ Hz, $J_2=1,8$ Hz, 2H); 3,89 (t, $J_{\text{F-H}}=13,3$ Hz, 2H); 3,89 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 7,40-7,53 (m, 5H); 9,72 (t, $J=1,8$ Hz, 1H).

Intermedio 83. 1-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hept-6-en-3-ol

Se obtuvo a partir del Intermedio 82 (1,86 g, 8,7 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 14. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (1:6) proporcionó el compuesto del epígrafe (1,24 g, 53%) como aceite.

5 RMN de ^1H (200 MHz, Cl_3CD): 1,46-1,88 (m, 4H); 2,06-2,20 (m, 2H); 3,63-3,83 (m, 3H); 3,86 (t, $J_{F-H}=12,9$ Hz, 2H); 4,92-5,07 (m, 2H); 5,75-5,92 (m, 1H); 7,43-7,55 (m, 5H).

Intermedio 84. 1-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)hept-6-en-3-ona

10 Se obtuvo a partir del Intermedio 83 (4,3 g, 15,8 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 13. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (1:5) proporcionó el compuesto del epígrafe (1,82 g, 43%) como aceite.

15 RMN de ^1H (200 MHz, Cl_3CD): 2,25-2,34 (m, 2H); 2,48 (dt, $J_1=6,6$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, 2H); 2,64 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,81 (t, $J=6,0$ Hz, 2H); 3,87 (t, $J_{F-H}=13,3$ Hz, 2H); 4,94-5,06 (m, 2H); 5,67-5,87 (m, 1H); 7,41-7,52 (m, 5H).

Intermedio 85. Éter 3,3-difluorohept-6-en-1-il 2,2-difluoro-2-feniletílico

20 Se añadió DAST (4,70 ml, 40 mol) a una solución enfriada del Intermedio 84 (1,6 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (8 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a 40°C y en argón. El producto de reacción bruto se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se lavó con agua fría (25 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/n-hexano (desde 1:8 hasta 1:6) como eluyente. El compuesto del epígrafe se obtuvo (600 mg, 21%) como
25 aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,80-1,94 (m, 2H); 2,08-2,24 (m, 4H); 3,71 (t, $J=6,5$ Hz, 2H); 3,85 (t, $J_{F-H}=13,0$ Hz, 2H); 4,97-5,06 (m, 2H); 5,70-5,81 (m, 1H) 7,44-7,50 (m, 5H).

Intermedio 86. 6-(2,2-Difluoro-2-feniletoxi)-4,4-difluorohexanal

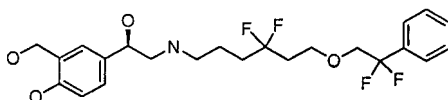
30 Se obtuvo a partir del Intermedio 85 (0,80 g, 2,7 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 17. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (1:5) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,48 g, 60%) como aceite.

35 RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 2,05-2,19 (m, 4H); 2,61 (t, $J=7,6$ Hz, 2H); 3,71 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 3,86 (t, $J_{F-H}=13,0$ Hz, 2H); 7,44-7,52 (m, 5H); 9,72 (s, 1H).

Intermedio 87. (R)-2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol

Se obtuvo a partir del Intermedio 86 (0,49 g, 1,66 mmol) y (R)-2-amino-1-(2,2-dimetil-4H-1,3-benzodioxin-6-il)etanol (0,74 g, 3,31 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 18. El compuesto del epígrafe se obtuvo (0,50 g, 83%) como aceite y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 17. (R)-4-(2-[[6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol



Se obtuvo a partir del Intermedio 87 (0,50 g, 1,0 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio (desde 200:20:1 hasta 150:20:1) proporcionó (R)-4-(2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil) fenol (0,12 g, 26% de rendimiento total) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,59-1,90 (m, 4H); 2,03-2,18 (m, 2H); 2,58-2,79 (m, 4H); 3,70 (t, $J=6,3$ Hz, 2H); 3,84 (t, $J_{\text{F-H}}=13,3$ Hz, 2H); 4,28 (s ancho, 4H); 4,55-4,59 (m, 1H); 4,69 (s, 2H); 6,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,05 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,32-7,50 (m, 5H).

MS (M $^{+}$): 459.

Intermedio 88. 2,2-Difluoro-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de etilo

Se añadió zinc (2,4 g, 36 mmol) a una solución de benzaldehído (3,0 g, 28 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml). La mezcla se calentó a 75°C en atmósfera inerte y se añadió lentamente 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (4,4 ml, 34 mmol). La mezcla se calentó en las mismas condiciones durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió ácido clorhídrico 2N (25 ml) hasta que el zinc sin reaccionar se consumió completamente. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en éter etílico (150 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del epígrafe se obtuvo (6,4 g, 99%) como aceite amarillo y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 3,22 (s ancho, 1H); 4,29 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 5,15 (dd, $J_{1(\text{F-H})}=15,7$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H); 7,37-7,44 (m, 5H).

Intermedio 89. 2,2-Difluoro-3-[[[(metiltio)carbonotioil]oxi]-3-fenil propanoato de etilo

Se añadieron 1,5-diazabicyclo(5.4.0)undec-5-eno (DBU) (17,0 ml, 0,11 mol) y disulfuro de carbono (16,9 ml, 0,28 mol) a una solución del Intermedio 88 (6,4 g, 28 mmol) en dimetilformamida (50 ml). La mezcla se agitó en atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A continuación, se añadió yoduro de metilo (17,5 ml, 280 mmol) y la mezcla se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora y 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se trató con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica reunida se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (desde n-hexano puro hasta 1:9) proporcionó el compuesto del epígrafe (6,8 g, 76%) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 2,57 (s, 3H); 4,33 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 6,97 (dd, $J_{1(\text{F-H})}=16,5$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H); 7,38-7,44 (m, 5H).

Intermedio 90. 2,2-Difluoro-3-fenilpropanoato de etilo

Se añadieron óxido de difenilfosfina (5,0 g, 25 mmol) y peróxido de terc-butilo (2,0 ml, 11 mmol) a una solución del Intermedio 89 (8,0 g, 25 mmol) en dioxano (100 ml). La mezcla se calentó a 110°C en atmósfera inerte durante 48 horas. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano (1:8) proporcionó el compuesto del epígrafe (2,2 g, 42%) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,26 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); 3,38 (t, $J_{\text{F-H}}=16,3$ Hz, 2H); 4,24 (c, $J=7,1$ Hz, 2H); 7,24-7,33 (m, 5H).

Intermedio 91. 2,2-Difluoro-3-fenilpropan-1-ol

Se añadió borohidruro sódico (1,94 g, 51 mmol) a una solución enfriada del Intermedio 90 (2,2 g, 10,3 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 20 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (1 ml) a la reacción bruta y los disolventes se redujeron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/n-hexano 1:5 proporcionó el compuesto del epígrafe (0,75 g, 42%) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,87 (s ancho, 1H); 3,25 (t, $J_{F-H}=16,5$ Hz, 2H); 3,67 (t, $J_{F-H}=12,5$ Hz, 2H); 7,27-7,36 (m, 5H).

Intermedio 92. Éter 6-bromohexil 2,2-difluoro-3-fenilpropílico

Se obtuvo a partir del Intermedio 91 (0,75 g, 4,36 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 69. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (desde n-hexano puro hasta 40:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,53 g, 36%) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,40-1,52 (m, 4H); 1,57-1,68 (m, 2H); 1,83-1,94 (m, 2H); 3,23 (t, $J_{F-H}=16,5$ Hz, 2H); 3,39-3,53 (m, 6H); 7,28-7,40 (m, 5H).

10

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

Se obtuvo a partir del Intermedio 92 (0,53 g, 1,58 mmol) y el Intermedio 51 (0,38 g, 1,52 mmol) por el procedimiento descrito en el Intermedio 35. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con n-hexano/acetato de etilo (desde 5:1 hasta 1:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,30 g, 39%) como aceite.

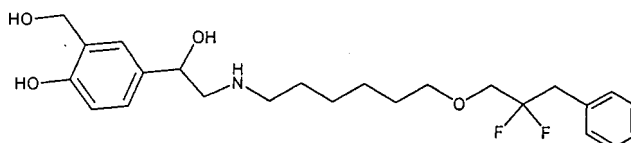
RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,33-1,44 (m, 4H); 1,52-1,67 (m, 4H); 1,54 (s, 6H); 3,23 (t, $J=16,8$ Hz, 2H); 3,31-3,52 (m, 7H); 3,87 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 4,84 (s, 2H); 5,40 (t, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,82 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,12 (dd, $J_1=8,5$ Hz, $J_2=1,9$ Hz, 1H); 7,27-7,33 (m, 5H).

20

MS (M^+): 503.

Ejemplo 18. Hidrocloruro de (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi etil)-2-(hidroximetil)fenol

25



30

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del Intermedio 93 (30 mg, 0,06 mmol) en dioxano (1 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/metanol (desde 15:1 hasta 10:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (5 mg, 19%) como aceite.

RMN de ^1H (300 MHz, Cl_3CD): 1,21-1,44 (m, 4H); 1,48-1,68 (m, 4H); 2,66-2,76 (m, 4H); 3,21 (t, $J_{\text{F-H}}=16,5$ Hz, 2H); 3,41-3,50 (m, 4H); 4,58 (s ancho, 8H); 6,72 (d, $J=7,7$ Hz, 1H); 6,93-6,98 (m, 2H); 7,23-7,36 (m, 5H).

MS (M⁺): 437

5

Composiciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el

10 ingrediente o ingredientes activos en contacto con el vehículo. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de modo uniforme e íntimo el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos y a continuación, si se considera necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

15

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no

20 acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de inyección de gran tamaño, polvo medicinal mezclado con miel o sirope o pomada espesa.

25

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

30

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como un polvo o granulado,

opcionalmente mezclado con un ligante, diluyente inerte, lubricante, agente tensioactivo o de dispersión.

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

10 Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación de rutina, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas,
15 celulosas, silicatos o aceites y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blisters de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del
20 compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

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

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

Para los inhaladores del primer tipo, se han pesado dosis únicas por el fabricante en pequeños contenedores, que son fundamentalmente cápsulas de gelatina dura. Una
35 cápsula se tiene que extraer de un cajón o recipiente separado e insertarse en un área de

recepción del inhalador. A continuación, se debe abrir la cápsula o perforar con agujas o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar polvo o descargar el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vacía tiene que retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil e inconveniente para algunos pacientes.

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

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

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

Los inhaladores de múltiples dosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un recipiente relativamente grande y un

principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El recipiente tiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de la dosis, incluyendo membranas rotatorias (por ejemplo, el documento EP0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados rotatorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), disponiendo todos ellos de cavidades que tienen que llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos multidosis tienen placas correderas dosificadoras (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con un rehundido local o circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo del contenedor a una cámara de liberación o a un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

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

La formulación de polvo tiene que presentar unas propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medida de dosis está basado fundamentalmente en la influencia de la fuerza de la gravedad. Para la recarga de inhaladores de dosis única y de dosis unitaria múltiple, la exactitud en la medida de la dosis y la reproductibilidad se pueden garantizar por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de múltiples dosis pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de actuaciones para el llenado de una dosis es por lo general menor. Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos multidosis es con frecuencia dirigida a través de la cavidad de medida de la dosis y, debido a que los sistemas de medida de dosis sólidos y rígidos de los inhaladores multidosis no se pueden agitar por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es arrastrada simplemente de la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

Por consiguiente, son necesarios medios adicionales de disgregación. No obstante, en la práctica, éstos no forman parte siempre del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multidosis, se debe minimizar la adhesión de polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y de los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes sin afectar a las dosis restantes en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen recipientes de fármaco desechables

que se pueden reemplazar después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para tales inhaladores multidosis semipermanentes con recipientes de fármaco desechables son incluso más estrictos los requisitos para evitar la acumulación de fármaco.

5

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

15

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

25

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

30

- Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partículas controlado. El tamaño de partículas óptimo para inhalación en el sistema bronquial varía normalmente de 1 a 10 μ , con preferencia de 2 a 5 μ . Por lo general, las partículas con un tamaño superior a 20 μ son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño las partículas del ingrediente activo producido por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Con preferencia, las partículas serán cristalinas.
- Conseguir un alta reproductibilidad de dosis con polvos micronizados es difícil debido a su baja fluidez y extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas serán grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan al tracto respiratorio. Así, se emplea por lo general un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partículas del excipiente normalmente será mucho mayor que el del medicamento inhalado dentro de la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente típicamente en forma de lactosa molida, con preferencia alfa lactosa cristalina monohidratada. Las composiciones de aerosol a presión se llenarán generalmente en recipientes acoplados a una válvula, en especial una válvula dosificadora. Los recipientes pueden estar opcionalmente recubiertos con un material plástico, por ejemplo, un polímero fluorocarbono como se describe en el documento WO 96/32150. Se puede acoplar un recipiente a un pulsador adaptado para liberación bucal.
- Las composiciones típicas para liberación nasal incluyen las mencionadas antes para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por bombeo nasal.
- Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pomada espesa o están en forma de un emplasto, parche o membrana medicado.

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

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

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

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

- Las composiciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más sustancias activas adicionales que se conocen por ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios, tales como inhibidores de PDE4, corticosteroides o
20 glucocorticoides, y/o anticolinérgicos.

- Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M₃ y agonistas β₂ son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloreuro de drotaverina, lirimilast, roflumilast, cilomilast, ácido
25 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletíl]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidrocloreuro de
30 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente

PCT números WO03/097613 y PCT/EP03/14722 y en la solicitud de patente española número P200302613.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con antagonistas de M3 y agonistas α_2 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónico, fluocinolona acetónico, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodonal, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas M3 (anticolinérgicos) adecuados que se pueden combinar con agonistas α_2 son las sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-feniletíl)-3-(9H-xanten-9-ilcarbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales del éster del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacético 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilino (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de la casa Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropionilo)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*(2,4*)]nonano, sales del éster del ácido 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-

oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*(2,4*)]nonano 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico, todos ellos están opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Entre las sales, los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos son preferentes.

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

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

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

Ejemplo de Formulación 1 (Suspensión oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	3 mg

Ácido cítrico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,1 g
Azúcar granulado	25 g
Sorbitol (solución al 70%)	11 g
Veegum K	1,0 g
Aroma	0,02 g
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 ml

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

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

5

Ejemplo de Formulación 3 (Cartucho de gelatina para inhalación)

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

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

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

5 Ejemplo de Formulación 5 (Formulación para un MDI)

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

Ensayos biológicos

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

15 ENSAYO A

Ensayos de unión a los receptores $\beta 1$ y $\beta 2$ adrenérgicos humanos

El estudio de unión a los receptores $\beta 1$ y $\beta 2$ adrenérgicos humanos se llevó a cabo usando membranas comerciales preparadas a partir de células Sf9 (Perkin Elmer) en las que los receptores estaban sobreexpresados.

20

Las suspensiones de membrana (16 μ g/pocillo para $\beta 1$ y 5 μ g/pocillo para $\beta 2$) en tampón de ensayo, Tris /HCl 75 mM con $MgCl_2$ 12,5 mM y EDTA 2 mM pH=7,4, se incubaron con ^3H -CGP12177 0,14 nM (Amersham) y diferentes concentraciones de compuestos de

ensayo en un volumen final de 250 μ l, placas de 96 pocillos GFC Multiscreen (Millipore) previamente tratadas con PEI + 0,3%. La unión no específica se midió en presencia de propanolol 1 μ M. La incubación se realizó durante 60 minutos a temperatura ambiente y con agitación suave. Las reacciones de unión se finalizaron por filtración y lavado con 2,5 volúmenes de Tris/HCl 50mM pH=7,4. La afinidad de cada uno de los compuestos de ensayo por el receptor se determinó usando al menos seis concentraciones diferentes probadas por duplicado. Los valores de CI_{50} se obtuvieron por regresión no lineal usando SAS.

10 Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención tenían valores de CI_{50} menores que 25 nM para el receptor $\beta 2$ y mayores que 140 nM para el receptor $\beta 1$.

ENSAYO B

Ensayo de unión al receptor $\beta 3$ adrenérgico humano

15 Se usaron como fuente de receptor $\beta 3$ membranas preparadas a partir de células neurotumores SK-N-MC humanas de la American Type Culture Collection. Las células se reprodujeron y las membranas se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en P.K. Curran and P.H. Fishman, *Cell. Signal*, 1996, 8 (5), 355-364.

20 El procedimiento de ensayo tal y como se detalla en la citada publicación se puede resumir como sigue: la línea de células SK-N-MC expresa ambos receptores $\beta 1$ y $\beta 3$ y, por dicho motivo, para la unión selectiva a $\beta 3$ se incubaron las membranas con ^{125} I-CYP ((-)-3-[^{125} I]yodocianopindolol 1nM (Amersham)) y CGP20712A 0,3 μ M (un antagonista $\beta 1$) en HEPES 50mM, $MgCl_2$ 4mM y albúmina sérica bovina al 0,4%, pH=7,5 (tampón de ensayo) y diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo. El volumen final del
25 ensayo fue de 250 μ l. La unión no específica se definió por alprenolol 100 μ M. Las muestras se incubaron 90 minutos a 30°C con agitación.

Las reacciones de unión finalizaron por filtración a través de membranas Whatman GF/C, previamente humedecidas en tampón de ensayo a 4°C usando un recolector BRANDEL
30 M-24. Los filtros se lavaron tres veces con 4 ml cada vez de Tris 50 mM /HCl y $MgCl_2$ 4mM pH 7,4 y se midió la radiactividad retenida en los filtros.

La afinidad de cada uno de los compuestos de ensayo por el receptor se determinó usando al menos ocho concentraciones diferentes probadas por duplicado. Se obtuvieron los valores de CI_{50} por regresión no lineal usando SAS. Se encontró que los compuestos
5 ejemplificados tenían valores de CI_{50} mayores que 1200 nM para el receptor β_3 .

ENSAYO C

Determinación de la actividad agonista, inicio y final sobre la tráquea de cobayos estimulada eléctricamente

10

Preparación de tiras de tráquea aislada

Se sacrificaron cobayos adultos macho (400-500 g) por un golpe en la cabeza con posterior desangrado y se extirparon las tráqueas y colocaron en solución de Krebs en una placa Petri. Se separó por disección el tejido conjuntivo adherente y se enjuagó el
15 interior suavemente con solución de Krebs. Cada tráquea se cortó en anillos que contenían 3 a 4 bandas de cartílago y se abrieron los anillos formando tiras cortando el cartílago en el lado contrario a la banda del músculo liso. Se fijó un hilo largo de algodón al cartílago en un extremo de la tira para la fijación al medidor de deformación y un lazo de algodón al otro extremo para anclar el tejido a la cámara de superfusión que contiene
20 indometacina 2,8 μ M. Se colocaron electrodos de platino bipolares en paralelo con y próximos al tejido superfundido. Se dejó que los tejidos se estabilizaran durante una hora.

Estimulación eléctrica

La estimulación eléctrica (Coleman & Nials, 1989) se administró en forma de impulsos de
25 onda cuadrada de trenes de 10 segundos cada 2 minutos a una frecuencia de 5 Hz y una duración de 0,1 ms. En cada experimento, se eligió la tensión después de la construcción de una curva de respuesta dependiente de la tensión de 8 a 16 V y seleccionando una dosis supramáxima en el 10-15% de la respuesta máxima. Para establecer un punto de inicio, se estimularon las tiras de tráquea durante un mínimo de 20 minutos (10 picos) a
30 esta tensión supramáxima.

Superfusión del tejido

El aparato de superfusión empleado en estos experimentos se ha descrito previamente (Coleman & Nials, 1989). Las preparaciones se montaron con una tensión de reposo de 1 g. Durante toda la duración del experimento se superfundieron tiras de tráquea a una velocidad de 2 ml min⁻¹ con solución de Krebs Henseleit oxigenada (CO₂ al 5% en O₂) a 37°C.

Preparación del fármaco

Se prepararon soluciones madre del fármaco disolviendo los compuestos en agua. Las soluciones madre se diluyeron seguidamente en solución de Krebs Henseleit para preparar diferentes intervalos de concentración para cada compuesto.

Determinación de la actividad agonista

La actividad agonista se determinó infundiendo de modo secuencial concentraciones crecientes de fármaco preparado en la solución de Krebs durante 30 minutos. Se midió la magnitud de cada respuesta y se expresó como porcentaje de inhibición sobre la respuesta contráctil inducida eléctricamente. Los valores de potencia para los agonistas de receptores β-adrenérgicos se expresaron en términos absolutos (concentración necesaria para inducir una inhibición del 50%, CE₅₀).

Determinación del inicio de acción

El tiempo para alcanzar el inicio de acción del 50% (T₅₀ inicio) se define como el tiempo que transcurre desde la administración del fármaco agonista para obtener un 50% de la respuesta máxima a una concentración de fármaco igual a la CE₅₀.

El tiempo para alcanzar el inicio de acción máximo (T_{max}) se define como el tiempo que transcurre desde la administración del fármaco agonista para conseguir un 100% de la respuesta máxima a una concentración de fármaco igual a la CE₅₀.

Determinación del final de la acción

El tiempo del 50% de finalización de acción se define como el tiempo que transcurre desde que finaliza la administración de fármaco hasta que se alcanza una recuperación de la relajación del 50%.

- 5 En el mismo experimento, la compensación de la acción también se expresó como porcentaje de recuperación alcanzado 8 horas después de la administración de fármaco.

- Los compuestos ejemplificados de esta invención que se ensayaron en este ensayo mostraron valores de CE_{50} menores que 10 nM con más de 500 minutos hasta la
10 recuperación al 50%.

ENSAYO D

Broncoespasmo inducido por histamina en cobayos conscientes

- 15 Compuestos y producto de ensayo

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

- 20 Procedimiento experimental

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

- Se colocaron cinco animales por sesión en un cajón de metacrilato (47x27x27 cm) que estaba conectado a un nebulizador ultrasónico (DeVilbiss Ultraneb 2000, Somerset, PA,
30 EEUU). Los compuestos de ensayo (agonistas β_2 -adrenérgicos) se administraron por medio de aerosol durante 30 segundos en concentraciones de 0,1 a 1000 $\mu\text{g/ml}$. Se

nebulizaron 250 µg/ml de histamina durante 30 s para inducir broncoespasmo bien 5 ó 180 min después de la administración de los compuestos de ensayo,. Los animales fueron sometidos a observación durante 5 minutos después de la administración de histamina y se registró el tiempo transcurrido desde dicha administración hasta que se produjo el primer broncoespasmo.

Determinación de la actividad, duración de la acción y cálculos

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

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

Los compuestos ejemplificados de esta invención muestran una larga duración de la acción.

25 ENSAYO E

Broncoconstricción inducida por acetilcolina en cobayos

Compuestos y productos de ensayo

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

Procedimiento experimental

- Cobayos macho (450-600 g) suministrado por Harlan (Países Bajos) se mantuvieron a una temperatura constante de 22 ± 2 °C, humedad del 40-70% con 10 ciclos de aire ambiental por hora. Se iluminaron con luz artificial en ciclos de 12 horas (de 7 am a 7 pm). Se dejó un mínimo de 5 días como período de adaptación antes de dosificar los compuestos de ensayo en los animales. Los animales se mantuvieron en ayunas durante 18 horas antes del experimento con agua *ad libitum*.
- 10 Los cobayos se expusieron a un aerosol de un compuesto de ensayo o vehículo. Estos aerosoles se generaron a partir de soluciones acuosas usando un nebulizador Devilbiss (Modelo Ultraneb 2000, Somerset, PA, SA). Se insufló una mezcla de gases ($\text{CO}_2=5\%$, $\text{O}_2=21\%$, $\text{N}_2=74\%$) a través del nebulizador a 3 l/minuto. El nebulizador se conectó a un cajón de metacrilato (17x17x25 cm) en el que los animales se colocaron individualmente
- 15 por sesión. Cada cobayo permaneció en el cajón durante un total de 10 minutos. Los aerosoles se generaron a 0 y 5 minutos durante 60 segundos cada uno (se nebulizaron aproximadamente 5 ml de solución).
- Se administraron concentraciones de aerosol de 0,1 a 300 $\mu\text{g/ml}$ de los compuestos. Los
- 20 efectos broncoprotectores de los compuestos de ensayo se evaluaron una hora o veinticuatro horas después de la dosis con un sistema Mumed PR 800.

Determinación del efecto broncoprotector y cálculos

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

(Venocath-14, Venisystems) conectada a un transductor Celesco. Una vez que se completaron las canulaciones un programa informático de medición pulmonar permitió obtener una serie de valores pulmonares. Los valores basales estaban en el intervalo de 0,3-0,9 ml/cm H₂O para el cumplimiento terapéutico y en el intervalo de 0,1-0,199 cm H₂O/ml por segundo para la resistencia pulmonar (R_L).

10

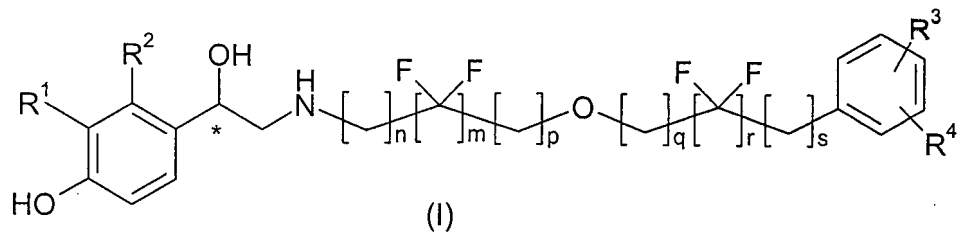
El efecto broncoprotector de los compuestos inhalados se determinó con la concentración del compuesto de ensayo que provocaba una inhibición de la broncoconstricción del 50% (CE₅₀) inducida por acetilcolina a 30 µg/kg iv.

Determinación de la duración de la acción

Los compuestos ejemplificados de esta invención muestran una larga duración de la acción.

REIVINDICACIONES

1. A compuesto de fórmula (I):



5

en la que:

- R¹ es un grupo seleccionado de -CH₂OH, -NHC(O)H y
- R² es un átomo de hidrógeno; o
- R¹ junto con R² forman el grupo -NH-C(O)-CH=CH- en el que el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R¹ y el átomo de carbono está unido al átomo de carbono en el anillo fenilo que soporta R²
- R³ se selecciona de hidrógeno y átomos de halógeno o grupos seleccionados de -SO-R⁵, -SO₂-R⁵, -NH-CO-NH₂, -CO-NH₂, hidantoíno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -SO₂NR⁵R⁶
- R⁴ se selecciona de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₄
- R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₈
- R⁶ se selecciona de forma independiente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄
- n, p y q son, de forma independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4
- m y s son, de forma independiente, 0, 1, 2 ó 3
- r es 0, 1 ó 2

20

con las condiciones de que:

- al menos uno de m y r no es 0
- la suma n+m+p+q+r+s es 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13
- la suma q+r+s es 2, 3, 4, 5 ó 6

25

o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos o estereoisómeros.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de m y r es 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que la suma m+r es 1.

30

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $n+m+p+q+r+s$ es 8, 9 ó 10.
- 5 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $q+r+s$ es 2, 3 ó 4.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que s es un número entero seleccionado de 0 y 1.
- 10 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $n+p$ es 4, 5 ó 6.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la suma $q+s$ es 1, 2, 3 ó 4.
- 15 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo.
10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es un átomo de cloro o flúor.
- 20 11. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^3 es un grupo metilo.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^4 es un átomo de hidrógeno.
- 25 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^4 es un átomo de cloro.
- 30 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m y s son iguales a 0, r y q son iguales a 1, la suma de n y p es igual a 6 y R^5 y R^6 son ambos átomos de hidrógeno.
15. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

- (R,S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- (R,S)-4-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- 5 (R,S)-4-(2-([4,4-Difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- (R,S)-4-(2-([6-(4,4-Difluoro-4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- (R,S)-5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
- 10 (R,S)-4-[2-([6-[2,2-Difluoro-2-(3-metilfenil)etoksi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol
- 4-((1R)-2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- 15 (R,S)-2-(Hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-([4,4,5,5-tetrafluoro-6-(3-fenilpropoksi)hexil]amino)etil)fenol
- (R,S)-[5-(2-([6-(2,2-Difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida
- (R,S)-4-[2-([6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetoksi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol
- 20 (R,S)-N-[3-(1,1-Difluoro-2-([6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oksi)etil)fenil]urea
- 3-[3-(1,1-difluoro-2-([6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)hexil]oksi)etil)fenil]imidazolidin-2,4-diona
- 25 (R,S)-4-[2-([6-[2,2-difluoro-2-(3-metoxifenil)etoksi]hexil]amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol
- 5-((1R)-2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
- 4-((1R)-2-[4,4-difluoro-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- 30 (R,S)-4-(2-([6-(3,3-difluoro-3-fenilpropoksi)hexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol
- (R)-4-(2-([6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino)-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol

(R,S)-4-(2-([6-(2,2-difluoro-3-fenilpropoxi)hexil]amino)-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol, hidrocloruro

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

17. La composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos diferentes.

15

18. La composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que el agente terapéutico diferente es un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.

20

19. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en la que la composición se formula para administración por inhalación.

20. Una combinación que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y uno o más agentes terapéuticos diferentes.

25

21. La combinación según la reivindicación 20, en la que el agente terapéutico diferente es un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.

30

22. Un procedimiento para tratar una enfermedad o estado patológico en un mamífero asociado con actividad del receptor β_2 adrenérgico, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 16 a 19.

23. El procedimiento según la reivindicación 22, en el que la enfermedad o estado patológico es una enfermedad pulmonar.

35

24. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que la enfermedad pulmonar es

asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

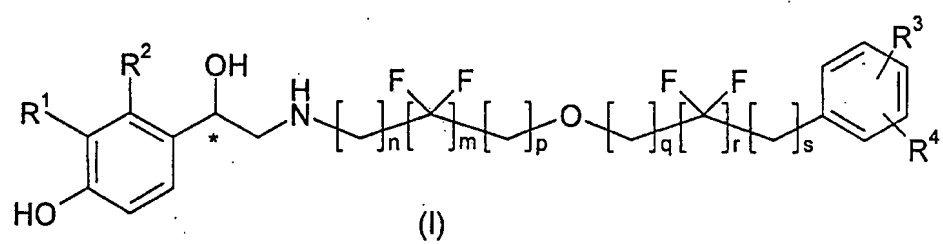
25. El procedimiento según la reivindicación 22, en el que la enfermedad o estado
patológico se selecciona del grupo consistente en parto prematuro, glaucoma, trastornos
5 neurológicos, trastornos cardíacos e inflamación.

26. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, que
comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más
agentes terapéuticos diferentes.

10

27. El procedimiento según la reivindicación 26, en el que el agente terapéutico diferente
es un corticosteroide, un agente anticolinérgico o un inhibidor de PDE4.

28. Un procedimiento para modular la actividad de un receptor β_2 adrenérgico,
15 comprendiendo el procedimiento estimular un receptor β_2 adrenérgico con una cantidad
moduladora de un compuesto como se ha descrito en una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 15.



Comp. pago tasa
\$550.000

134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

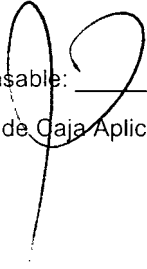
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0041872
		Bogotá D.C., Abril 27 de 2012 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157713625	27/04/2012	24.875.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVERSION	490.000.00 490.000.00
			\$490.000.00
=====			

SON: **CUATROCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-122625- -00011-0000
Fecha: 2012-05-14 14:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 138

C010-17153-841-025-8

135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0041840
		Bogotá D.C., Abril 27 de 2012 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

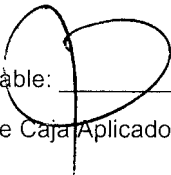
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157713625	27/04/2012	24.875.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	1609	S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL
			100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00
				=====

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-122625- -00011-0000
Fecha: 2012-05-14 14:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 138

Ccto: 17193-841-025-8

18 rev. a. adit.
\$540.000

136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0041874
		Bogotá D.C., Abril 27 de 2012 - 16:59:31

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

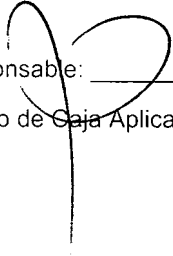
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157713625	27/04/2012	24.875.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE INVENION	490.000.00	490.000.00
				\$490.000.00
			=====	

SON: **CUATROCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-122625- -00011-0000
Fecha. 2012-05-14 14:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 138

CW: 17153-841-025-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0027374	
				Bogotá D.C., Marzo 20 de 2012 - 07:28:36	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185803251	16/03/2012	31.650.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00	
				\$20.000.00	
=====					
SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 07-122625- -00011-0000 Fecha: 2012-05-14 14:01:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 138					
Cto: 17153-841-025-8					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Marzo 20 de 2012 - 07:28:43					