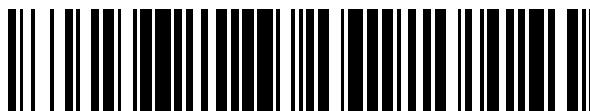


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 428**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2009 E 09786555 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2300443**

54 Título: **Derivados de triazol útiles para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

11.07.2008 US 79837 P

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

19.03.2013

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road
Sandwich Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**JONES, LYN HOWARD;
ROBERTS, DANNIELLE FRANCES y
STRANG, ROSS SINCLAIR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

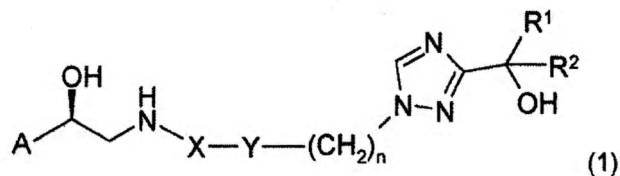
ES 2 398 428 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de triazol útiles para el tratamiento de enfermedades

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (1):

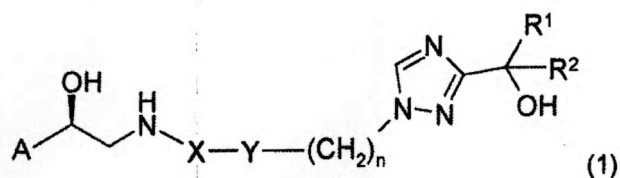


5 en la que A, X, Y, n, R¹ y R² tienen los significados que se indican a continuación, y a procedimientos e intermedios para la preparación de composiciones que los contienen y los usos de tales derivados.

Los agonistas β₂ adrenérgicos y los antagonistas muscarínicos colinérgicos son agentes terapéuticos bien establecidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias obstructivas tales como EPOC y asma. En la actualidad, los agonistas β₂ que se usan inhalados incluyen tanto agentes de corta duración, tales como salbutamol (cuatro veces al día) y terbutalina (tres veces al día) como agentes de más larga duración, tales como salmeterol y formeterol (dos veces al día) y producen broncodilatación mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos en el músculo liso de las vías respiratorias. Los antagonistas muscarínicos inhalados en el uso clínico incluyen bromuro de ipratropio de corta duración (cuatro veces al día), bromuro de oxitropio (cuatro veces al día) y tiotropio de larga duración (cada día). Los antagonistas muscarínicos producen broncodilatación inhibiendo el tono colinérgico de las vías respiratorias principalmente antagonizando la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos presentes en el músculo liso de las vías respiratorias. Un número de estudios publicados han demostrado que la administración combinada de agonistas β₂ inhalados con antagonistas muscarínicos inhalados (tanto de corta como de larga duración) a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva da como resultado mejoras superiores en las medidas de la función pulmonar, síntomas y calidad de vida comparado con pacientes que reciben una sola clase de agente. Hasta la fecha los estudios se han limitado a estudios de combinación con agentes farmacológicos únicos, sin embargo la combinación de ambas farmacologías en una sola molécula sería deseable ya que podría aumentar la eficacia broncodilatadora con un índice terapéutico similar al de los agentes solos o una eficacia similar con un índice terapéutico superior. Además, combinar ambas farmacologías en una sola molécula permitiría el potencial para la combinación con agentes anti-inflamatorios ofreciendo de esta manera una terapia triple a partir de un solo inhalador.

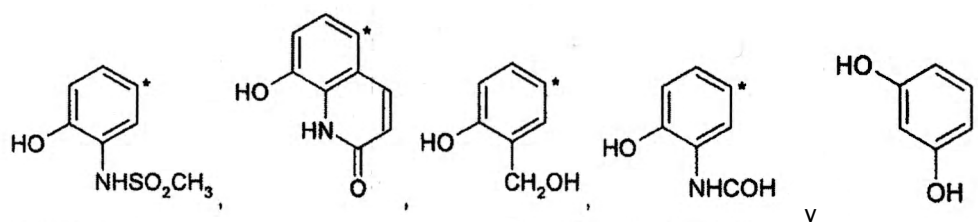
Los compuestos que tienen una actividad agonista β₂ y antagonista muscarínica ya se conocen, por ejemplo en los documentos WO 2008/023157, WO 2003/089892 y WO 2004/074243. Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos alternativos activos como agonistas del receptor beta 2 y antagonistas muscarínicos, que sean adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, preferentemente por vía de inhalación. Tales compuestos tendrían un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo en términos de potencia, farmacocinética o duración de la acción. Además, como estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades crónicas, tales como asma o EPOC, deberían tener preferentemente un potencial reducido para la interacción con compuestos co-administrados.

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (1), en la que:



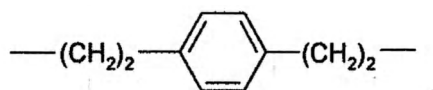
35

A está seleccionada entre:

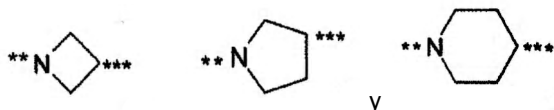


en las que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo;

X es $-(CH_2)_m-$ en el que m es un número entero comprendido entre 7 y 12 inclusive o es de fórmula:



Y está seleccionada entre



5

en las que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X;

n es 0 o 1;

R¹ está seleccionada entre ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furanilo y tiofenilo; y

R² está seleccionada entre fenilo, furanilo y tiofenilo;

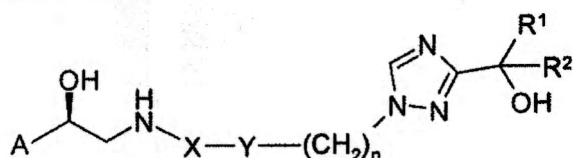
10 o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales.

Los compuestos de fórmula (1) son agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y antagonistas del receptor muscarínico que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que implican dichos receptores, mostrando una potencia excelente, en particular cuando se administran por la vía de inhalación.

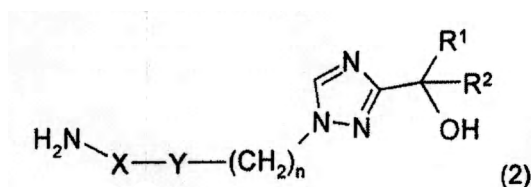
15 Pueden prepararse compuestos de fórmula (1) de una diversidad de maneras. Las rutas mostradas a continuación ilustran una de dichas maneras de preparar estos compuestos, en los que A, X, Y, n, R¹ y R² son como se ha definido anteriormente para los compuestos de la fórmula (1) a menos que se indique otra cosa. El especialista en la técnica apreciará que otras rutas pueden ser igualmente practicables.

(1)

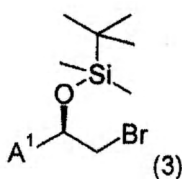
20 El derivado de amina de fórmula (1):



puede prepararse por reacción de una amina de fórmula (2):



con un bromuro de fórmula (3):

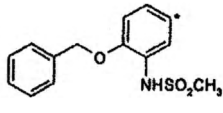
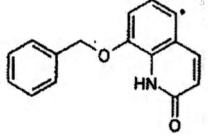
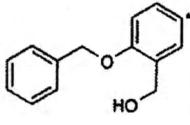
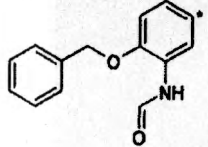
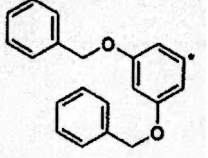


25

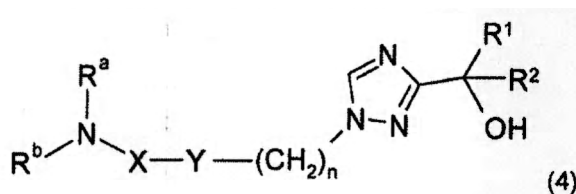
en la que A¹ representa A protegido con un grupo protector de fenol adecuado tal como bencilo.

5 En un procedimiento típico, la amina de fórmula (2) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (3) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo, butironitrilo, diclorometano), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico), a una temperatura comprendida entre 80 °C y 120 °C, durante de 12 a 72 horas. Después, los grupos protectores tales como *tert*-butildimetilsililo y bencilo pueden retirarse usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de oxígeno tales como aquellos encontrados en el libro de texto de T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-Interscience Publication, 1981).

10 Los compuestos de fórmula (3) en los que A¹ se representa a continuación pueden prepararse de acuerdo con procedimientos que se han divulgado en las siguientes referencias:

				
documento US2005171147	documento US2004224982	documento EP1460064	documento WO2005/092840	documento US2005222128

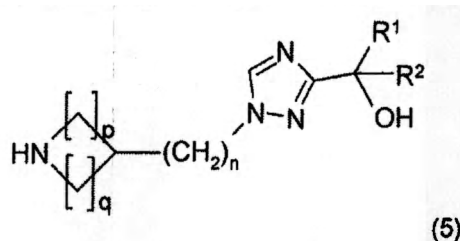
La amina de fórmula (2) puede prepararse a partir de la correspondiente amina protegida de fórmula (4):



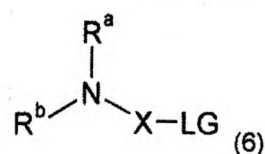
15 en la que R^a y R^b representan grupos protectores adecuados tales como *tert*-butoxicarbonilo o juntos representan ftalimida.

En un procedimiento típico, la amina de fórmula (4) se desprotege usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de nitrógeno tales como aquellos encontrados en el libro de texto de T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-interscience Publication, 1981).

La amina de fórmula (4) puede prepararse haciendo reaccionar la amida correspondiente de fórmula (5):



20 en la que p y q están seleccionados independientemente entre 1 o 2, con un compuesto de fórmula (6):



en la que R^a y R^b son como se han definido anteriormente y LG es un grupo saliente adecuado tal como bromuro o mesilato.

25 En un procedimiento típico, la amina de fórmula (5) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo, metil etil cetona) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) y opcionalmente en

presencia de un aditivo nucleofílico (por ejemplo, yoduro sódico) a una temperatura comprendida entre 50 °C y 90 °C, durante de 18 a 48 horas.

Además de su utilidad para la preparación de los compuestos de fórmula (1), los compuestos de fórmula (5) también pueden usarse como antagonistas muscarínicos. En particular pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades que pueden aliviarse por la modulación de la actividad del receptor muscarínico.

Los compuestos de fórmula (6) en los que LG es bromuro pueden prepararse haciendo reaccionar los nucleófilos R^aR^bNH de amina correspondientes con el dibromuro correspondiente de fórmula (7):

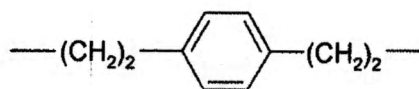


En un procedimiento típico, se hace reaccionar ftalimida o iminodicarboxilato de di-*tert*-butilo (R^aR^bNH) con una base adecuada tal como hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite), en un disolvente adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente durante hasta 1 hora, seguido de la adición del dibromuro de fórmula (7) a una temperatura comprendida entre 0 °C y 150 °C durante 6-48 horas.

Las aminas de fórmula R^aR^bNH están disponibles en el mercado.

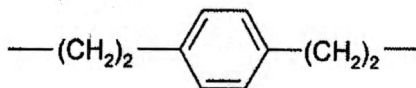
Los compuestos de fórmula (7) en los que X es $-(CH_2)_m-$ están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula (7) en los que X es de fórmula:



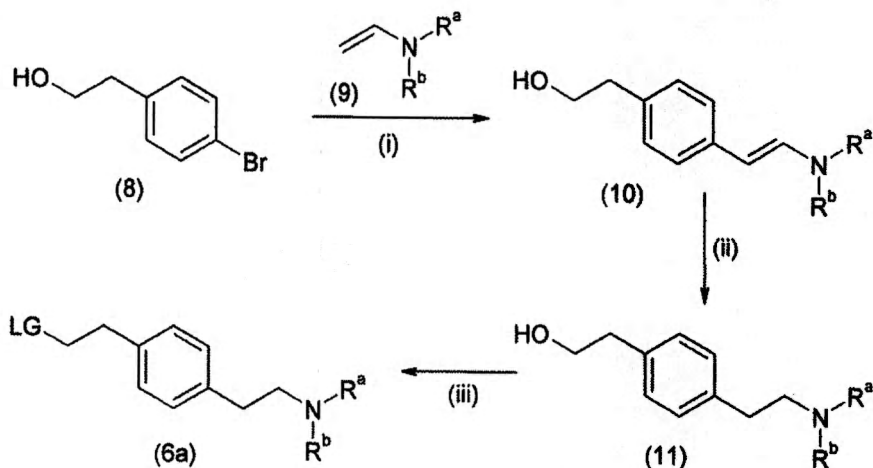
pueden prepararse como se describe en Journal of Organic Chemistry, 46 (22), 4608-10; 1981.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (6) en los que R^a y R^b juntos representan ftalimida y X es de fórmula:



20

pueden prepararse como se describe en el Esquema 1 mostrado a continuación:



Esquema 1

en las que R^a y R^b juntos representan ftalimida.

Los compuestos de fórmula (8) y (9) están disponibles en el mercado.

El compuesto de fórmula (10) puede prepararse a partir de compuestos de fórmula (8) y (9) por reacción de Heck (etapa de procedimiento (i)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (8) con el compuesto (9), tri-*o*-tolilfosfina, acetato de palacio (II) y una base adecuada tal como diisopropiletilamina, en un disolvente

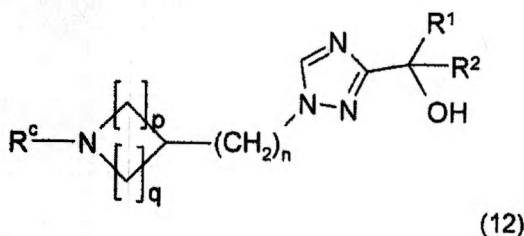
adecuado tal como acetonitrilo a 90 °C durante 21 horas.

5 El compuesto de fórmula (11) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (10) por hidrogenación (etapa de procedimiento (ii)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (10) con formiato amónico e hidróxido de paladio al 30 % sobre carbono, en disolventes adecuados tales como acetato de etilo y etanol a 80 °C durante 18 horas. Las condiciones alternativas comprenden la reacción del compuesto (10) con gas hidrógeno y tris(trifenilfosfina)cloruro de rodio en disolventes adecuados tales como acetato de etilo y etanol a 137,9 kPa (20 psi) y temperatura ambiente durante 24 horas.

10 El compuesto de fórmula (6a) en la que LG es bromuro puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (11) por bromación (etapa de procedimiento (iii)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (11) con tribromuro de fósforo en un disolvente adecuado tal como tolueno a reflujo durante 4 horas.

El compuesto de fórmula (6a) en la que LG es mesilato puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (11) por mesilación (etapa de procedimiento (iii)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (11) con cloruro de metanosulfonylo en un disolvente adecuado tal como metiletil cetona con una base adecuada tal como trietilamina a 0 °C hasta temperatura ambiente durante 1-4 horas.

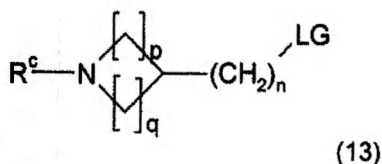
15 Las aminas de fórmula (5) pueden prepararse a partir de las aminas protegidas correspondientes de fórmula (12):



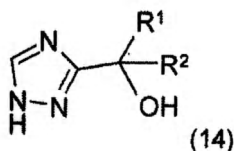
en la que R^c representa un grupo protector adecuado tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

20 En un procedimiento típico, la amina de fórmula (12) se desprotege usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de nitrógeno tales como aquellos encontrados en el libro de texto de T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981).

Las aminas de fórmula (12) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de fórmula (13):



25 en la que LG es un grupo saliente adecuado tal como bromuro o mesilato, con compuestos de fórmula (14):



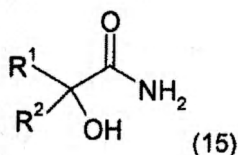
30 En un procedimiento típico, se hacen reaccionar compuestos de fórmula (13) con compuestos de fórmula (14) en un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo, acetona) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletamina) a una temperatura de entre 70 °C y 150 °C durante 5 a 48 horas.

Los compuestos de fórmula (13) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por el especialista en la técnica.

En particular, los compuestos de fórmula (13) en la que R^c es *tert*-butoxicarbonilo, p y q representan 1 o 2, n es 0 y LG es mesilato están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (13) en la que R^c es *tert*-

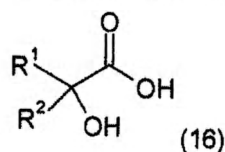
5 butoxicarbonilo, p y q son 1, n es 1 y LG es mesilato pueden prepararse como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos, 2005101586. Los compuestos de fórmula (13) en la que R^c es *tert*-butoxicarbonilo, p es 1, q es 2, n es 1 y LG es bromuro o mesilato están disponibles en el mercado. Finalmente, los compuestos de fórmula (13) en la que R^c es *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, p y q son 2, n es 1 y LG es bromuro están disponibles en el mercado.

Los compuestos de fórmula (14) pueden prepararse a partir de las amidas correspondientes de fórmula (15):



10 En un procedimiento típico, se hacen reaccionar compuestos de fórmula (15) con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal a 90 °C durante 2 horas. El exceso de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal se retira al vacío y el residuo se destila azeotrópicamente con un disolvente adecuado tal como tolueno. Se añade hidrato de hidrazina seguido de ácido acético glacial y se calienta a 90 °C durante 2 horas.

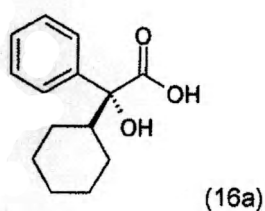
Los compuestos de fórmula (15) pueden prepararse a partir de los ácidos correspondientes de fórmula (16):



15 En un procedimiento típico, se hacen reaccionar compuestos de fórmula (16) con carbonildiimidazol en un disolvente adecuado tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de una solución de amoníaco acuoso 0,880 a temperatura ambiente durante 18 horas.

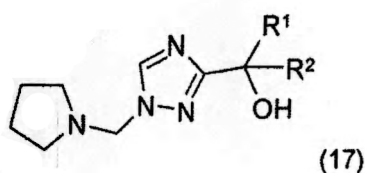
20 Los compuestos de fórmula (16) y sus enantiómeros individuales correspondientes, según sea apropiado, están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o pueden prepararse como se ha descrito en la bibliografía o por procedimientos análogos a aquellos de la bibliografía. Los ejemplos de la bibliografía pertinente con tal información o referencia a tal información incluyen, pero no se limitan a: los documentos WO2002/053564, WO2006/048225, WO2001/04118, WO2003/057694, WO2004/052857, W096/33973, Journal of Organic Chemistry, 46 (14), 2885-9; 1981, Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1573-7, Chimica Therapeutica (1966), (4), 238-45 y Journal of Medicinal Chemistry, 44 (20), 3244-3253; 2001.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (16a):



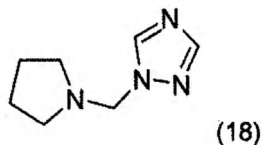
25 está disponible en el mercado como ácido (2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacético.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (14) a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (17):

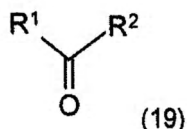


30 En un procedimiento típico, se hacen reaccionar compuestos de fórmula (17) con borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como etanol, a reflujo, durante 3 horas.

Los compuestos de fórmula (17) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (18):



con los compuestos de fórmula (19):



- 5 En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (18) se hace reaccionar con una base adecuada tal como *n*-butil litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de un compuesto de fórmula (19) en tetrahidrofurano a una temperatura de entre -78 °C y la temperatura ambiente durante 18 horas.

- 10 Los compuestos de fórmula (18) pueden prepararse como se ha descrito en Tetrahedron: Asymmetry, 8 (9), 1491-1500; 1997.

Los compuestos de fórmula (19) bien están disponibles en el mercado, bien pueden prepararse como se ha descrito en la bibliografía, o por procedimientos análogos a los que se han descrito en la bibliografía. Los ejemplos de la bibliografía pertinente con tal información incluyen, pero se limitan a:

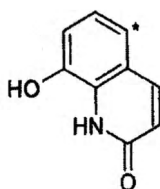
- 15 Tetrahedron Letters, 49 (11), 1884-1888; 2008; Tetrahedron Letters, 46 (44), 7627-7630; 2005 Synthesis, (13), 1970-1978; 2007; Journal of Organic Chemistry, 55 (4), 1286-91; 1990; documento U.S. 5969159; Tetrahedron Letters, 47 (10), 1649-1651; 2006; Journal of Chemical Research, Synopses, (9), 280-1; 1984; Synthesis, (3), 242-3; 1991; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999), (11), 1741-51; 1989; y Synthetic Communications, 34 (23), 4249-4256; 2004.

- 20 La preparación de compuestos de fórmula (1) puede necesitar la protección de la funcionalidad reactiva potencial además de los procedimientos que ya se han descrito. En tal caso, los ejemplos de grupos protectores compatibles y sus procedimientos particulares de protección y desprotección se describen en "Protecting Groups in Organic Synthesis" por T.W. Greene y P. Wutz (Wiley-Interscience Publication, 1981) o "Protecting groups" por P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994).

- 25 Los compuestos de fórmula (1) así como los intermedios para su preparación pueden purificarse y aislarse de acuerdo con diversos procedimientos bien conocidos, por ejemplo cristalización o cromatografía.

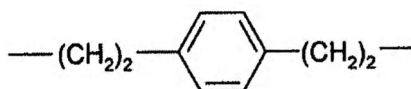
Se prefieren subgrupos de compuestos de fórmula (1) que contengan los siguientes sustituyentes o combinaciones de los siguientes sustituyentes:

Preferentemente, A es de fórmula:



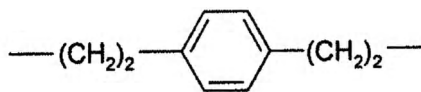
- 30 en la que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo.

Preferentemente, X es (CH₂)₉ o es de fórmula:



En una realización preferente, X es (CH₂)₉.

En otra realización preferente, X es de fórmula:



Preferentemente, Y es de fórmula:



5 en la que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X.

Preferentemente, R¹ es fenilo o ciclohexilo.

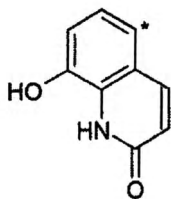
Preferentemente, R² es fenilo.

Preferentemente, n es 1.

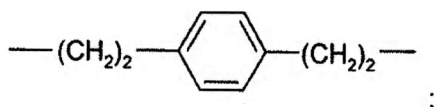
10 Cuando R¹ y R² son diferentes, el átomo de carbono que lleva estos dos sustituyentes puede estar en la configuración (R) o (S). Preferentemente, el átomo de carbono que lleva R¹ y R² está en la configuración (R) cuando R¹ y R² son diferentes.

Se prefieren adicionalmente los compuestos de fórmula (1) en los que:

A es de fórmula:



15 en la que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo; X es -(CH₂)₉- o es de fórmula:



Y es de fórmula:



en la que ** y *** representan puntos de unión, uniéndose ** a X;

20 n es 1;

R¹ es ciclohexilo o fenilo y R² es fenilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales.

Los siguientes compuestos son más preferidos:

25 5-[(1R)-2-((9-[4-((3-(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-((9-[4-((3-(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-

il]metil)piperidin-1-il]nonil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

5 sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

sal succinato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

sal fumarato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

10 5-[(1R)-2-((9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-((9-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}amino)etil]quinolin-2(1H)-ona y

15 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-{2-[4-({3[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona.

Se prefiere incluso más la 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

Es la más preferida la sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1) incluyen las sales de adición de ácidos y bases. Las sales de adición de ácidos se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 1,5-naftalenodisulfonato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Se forman sales de bases adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. Pueden también formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y de hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (1) por uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o la base deseados;

35 (ii) retirando un grupo protector inestable de ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (1) o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (1) en otra distinta por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio de iones adecuada.

40 Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar aparte y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

45 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención o una sal del mismo y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

50 Se incluyen dentro del ámbito de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contiene dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse parcialmente o no ionizarse. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).

En adelante todas las referencias a compuestos de fórmula (1) incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos de los mismos y a solvatos y complejos de sales de los mismos.

5 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se han definido anteriormente, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) según se definen en adelante y compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente.

10 Ciertos derivados de los compuestos de fórmula (1) que tienen poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (1) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se describen como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association).

Pueden producirse profármacos, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (1) con ciertos restos conocidos por los especialistas en la técnica como "pro-restos" según se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

15 Algunos ejemplos de profármacos incluyen:

(i) donde el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (1) se reemplaza por alcaniloximetilo (C₁-C₆); y

20 (ii) donde el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad de amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, se reemplazan uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (1) por alcanilo (C₁-C₁₀).

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias que se han mencionado anteriormente.

25 Además, algunos compuestos de fórmula (1) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (1).

También existen metabolitos de compuestos de fórmula (1), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen:

(i) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo del mismo (-CH₃ → -CH₂OH);

30 (ii) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo (-OR → -OH);

(iii) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NR¹R² → -NHR¹ o -NHR²);

(iv) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR¹ → -NH₂);

35 (v) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo (-Ph → -PhOH); y

(vi) donde el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH₂ → COOH).

40 Los compuestos de fórmula (1) en los que R¹ y R² son diferentes pueden existir como estereoisómeros. Donde los isómeros estructurales son interconvertibles por medio de un protector de baja energía, puede darse isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Este puede tomar la forma de tautomerismo de protón en compuestos de fórmula (1) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el así llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto único puede mostrar más de un tipo de isomerismo. En particular, la presente invención incluye los compuestos de fórmula (1) en los que el resto triazol puede estar
45 presente como regioisómeros diferentes.

Se incluyen dentro del ámbito de la presente invención todos los estereoisómeros y las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (1), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

50 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluye la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado)

usando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión (HPLC) quiral.

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto activo ópticamente adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (1) contiene un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diaestereoisómeros convertirse en el enantiómero o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos para un especialista en la técnica.

Pueden obtenerse compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) de forma enriquecida enantioméricamente usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50 % en volumen de isopropanol, típicamente del 2 % al 20 % y del 0 al 5 % en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1 %. La concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por aquellos especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (1) en los que uno o más átomos está reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y de azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos en tejidos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito debido a su facilidad de incorporación y medios de detección rápidos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede ofrecer determinadas ventajas terapéuticas dando como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar el estado de ocupación del receptor del sustrato.

Los compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos especialistas en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de fórmula (1), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, son valiosos compuestos farmacéuticamente activos, que son adecuados para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que están implicados el receptor β_2 y/o el receptor muscarínico. En particular, estos compuestos son útiles para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que el agonismo del receptor β_2 y el antagonismo del receptor muscarínico pueden producir beneficio, en particular las enfermedades de las vías respiratorias alérgicas y no alérgicas.

Los compuestos de la invención concebidos para el uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como cargas sólidas, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin puede usarse el secado por microondas o radiofrecuencia.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos adicionales distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, podrán administrarse como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto (o compuestos) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la presente invención y los

procedimientos para su preparación serán evidentes para aquellos especialistas en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en el documento "Remington's Pharmaceutical Sciences" 19 edición (Mack Publishing Company, 1995).

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse oralmente. La administración oral puede implicar la deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual por la que el compuesto entra directamente en la corriente sanguínea a través de la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo cargadas con líquido), chicles, multi-particulados y nano-particulados, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución, rápida disgregación tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).

20 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede prepararse del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación.

25 Los aglutinantes se usan generalmente para proporcionar cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa, (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhídridos y similares), manitol, silitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

30 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80 y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando los agentes tensioactivos están presentes, pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los diluyentes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

35 Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

40 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80 % del fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.

45 Las mezclas de los comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas de comprimidos o partes de las mezclas pueden estar como alternativa granuladas en húmedo, en seco o por fusión, coaguladas por fusión, o extrudidas antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede incluso estar encapsulada.

La formación de los comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, por H. Lieberman y Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

55 Las películas orales consumibles para uso en humanos o veterinario son típicamente formas de dosificación de

película fina flexible solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (1), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

5 El compuesto de fórmula (1) puede ser soluble o insoluble en agua. Un compuesto soluble en agua típicamente comprende del 1 % en peso al 80 % en peso, más típicamente del 20 % en peso al 50 % en peso de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una proporción mayor de la composición, típicamente hasta el 88 % en peso de los solutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula (1) puede estar en forma de perlas multiparticuladas.

10 El polímero formador de película puede seleccionarse de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo del 0,01 al 99 % en peso, más típicamente en el intervalo del 30 al 80 % en peso.

15 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores de aromas, conservantes, agentes estimulantes de salivación, agentes refrigerantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por el secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas en un soporte o papel de refuerzo despegable. Esto puede realizarse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de revestimiento combinado, o mediante liofilización o al vacío.

20 Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para liberarse de manera inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

25 En la Patente de Estados Unidos N.º: 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención. Se han encontrado detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y osmóticas y partículas revestidas en el documento Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14, por Verma y cols. (2001). En el documento WO 00/35298 se describe el uso de chicle para conseguir la liberación controlada.

30 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intra-arterial, intra-peritoneal, intra-tecal, intra-ventricular, intra-uretral, intra-esternal, intra-craneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen las inyectoras de aguja (incluyendo microaguja), inyectoras sin aguja y técnicas de infusión.

35 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, puede formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos, estéril.

40 La preparación de las formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica. La solubilidad de los compuestos de fórmula (1) usados en la preparación de las soluciones parenterales puede aumentarse por el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

45 Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas de fármaco y microesferas de ácido poli (*D*-láctico-coglicólico) (PGLA).

50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosas, es decir, dérmica o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y micro-emulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración -véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (Octubre 1999).

55 Otros medios de administración tópica incluyen el suministro mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (bien solos, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula del componente mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador en polvo seco o como una pulverización en aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa propiedades electrohidrodinámicas para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

10 El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto (o compuestos) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersión, solubilización, o liberación prolongada del compuesto activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

15 Antes de usar en una formulación en polvo seco o suspensión, el producto del fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente inferior a 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a presión elevada o secado por pulverización.

20 Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y tetrahalosa.

25 Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador usando propiedades electrohidrodinámicas para producir una fina niebla puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (1), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

30 Pueden añadirse sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina de sodio, a aquellas formulaciones de la invención destinadas para la administración intranasal/inhalada.

35 Las formulaciones para la administración intranasal/inhalada pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada. En el caso de inhaladores y aerosoles para polvo seco, la unidad de dosificación se determina por una cápsula, blíster o bolsa precargados o por un sistema que utiliza una cámara de dosificación alimentada gravimétricamente. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis o "descarga" de medida que contiene de 1 a 5000 µg del (aquí nombre del compuesto) o una sal del mismo. La dosis diaria total que puede administrarse en una sola dosis o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día estará típicamente en el intervalo de 1 µg a 20 mg.

40 Los compuestos de fórmula (1) son particularmente adecuados para una administración por inhalación, en particular usando un inhalador de polvo seco.

45 Los compuestos de la invención pueden administrarse rectalmente o vaginalmente, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional de supositorio, aunque pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para la administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina, estéril, de pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo esponjas de gel absorbente, colágeno) y no biodegradable (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, ácido hialurónico reticulado, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma

gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para la administración ocular/auditiva pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de las mismas o con polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

Los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, han resultado ser generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa para la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Las más comúnmente usadas para estos propósitos son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de Patente Internacional N.ºs: WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Puesto que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el propósito de tratar de una enfermedad o afección particular, está dentro del ámbito de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la co-administración de las composiciones.

Por lo tanto el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la invención y medios para conservar por separado dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida o paquetes de aluminio divididos. Un ejemplo de un kit tal es el envase blister común usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo parenteral, para la administración de las composiciones por separado a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones por separado una frente la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con una así llamada nemotecnia.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5.000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede necesitar únicamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis individuales o divididas y puede, a criterio del médico, estar dentro del intervalo típico dado en este documento.

Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz fácilmente de determinar las dosis para sujetos cuyos pesos caigan fuera de este rango, tales como niños y ancianos.

Para evitar dudas, las referencias al "tratamiento" en este documento incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, pueden usarse también como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para coadministrarse a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico deseado tal como el tratamiento de procesos morbosos patofisiológicamente relevantes que incluyen, pero no limitados a (i) broncoconstricción, (ii) inflamación (iii) alergia (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como disnea, tos. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales pueden ser también un compuesto de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, o uno o más agonistas β_2 conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán de una clase diferente de agentes terapéuticos.

Como se usa en este documento, los términos "co-administración", "co-administrado" y "en combinación con" referentes a los compuestos de fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos distintos, pretenden significar y se refiere a e incluyen lo siguiente:

- la administración simultánea de tal combinación del compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente que necesita el tratamiento, cuando tales componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

- la administración sustancialmente simultánea de tal combinación del compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente que necesita el tratamiento, cuando dichos componentes se formulan

aparte del resto en formas de dosificación por separado que se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, con lo que dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo en dicho paciente,

5 • la administración secuencial de tal combinación del compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente que necesita el tratamiento, cuando dichos componentes se formulan aparte del resto en formas de dosificación por separado que el paciente toma en veces consecutivas con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, con lo que dichos componentes se liberan sustancialmente a tiempos diferentes en dicho paciente; y

10 • la administración secuencial de tal combinación de compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente que necesita el tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de una manera controlada por lo que se administran de manera concurrente, consecutiva y/o solapadamente al mismo y/o tiempos diferentes por dicho paciente,

donde cada parte puede administrarse bien por la misma vía o bien por vías diferentes.

15 Los ejemplos adecuados para otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con el compuesto (o compuestos) de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a:

- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora (FLAP) de 5-lipoxigenasa;
- (b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄;
- (c) antagonistas de receptores de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3;
- (d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptores α_1 y α_2 para uso descongestionante;
- 20 (e) inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5;
- (f) agonistas del receptor beta 2;
- (g) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos;
- (h) teofilina;
- (i) cromoglicato sódico;
- 25 (j) inhibidores de COX tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 selectivos como no selectivos (AINE);
- (k) antagonistas receptores de prostaglandina e inhibidores de prostaglandina sintetasa;
- (l) glucocorticosteroides orales e inhalados;
- (m) agonistas disociados del receptor de corticoides (DAGR);
- (n) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas;
- 30 (o) agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF- α);
- (p) inhibidores de la adhesión molecular incluyendo antagonistas de VLA-4;
- (q) antagonistas de los receptores de quinina-B₁ y B₂;
- (r) agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina;
- (s) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP);
- 35 (t) antagonistas del receptor de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃;
- (u) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa;
- (v) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b;
- (w) inhibidores de urocinasa;
- (x) compuestos que actúan en los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2;
- 40 (y) moduladores de la ruta NF κ B, tales como inhibidores de IKK;
- (z) moduladores de rutas de señalización de citocina tales como cinasa MAP p38, cinasa PI3, cinasa JAK, cinasa

syk, EGFR o MK-2;

(aa) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos;

(bb) agentes que potencian respuestas a los corticosteroides inhalados;

5 (cc) antibióticos y agentes antivirales eficaces frente a microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio;

(dd) inhibidores de HDAC;

(ee) antagonistas de CXCR2;

(ff) antagonistas de integrinas;

(gg) quimiocinas;

10 (hh) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC);

(ii) agonistas de P2Y2 y otros agonistas de receptores de nucleótidos;

(jj) inhibidores de tromboxano;

(kk) inhibidores de la síntesis de PGD₂ y receptores PGD₂, (DP1 y DP2/CRTH2);

(ll) niacina; y

15 (mm) factores de adhesión incluyendo VLA₄, ICAM y ELAM.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere adicionalmente la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- antagonistas de H3;

- antagonistas del receptor muscarínico M3;

20 - inhibidores de PDE4;

- glucocorticosteroides;

- agonistas del receptor de adenosina A_{2a};

- moduladores de rutas de señalización de citocina tales como cinasa MAP p38 o cinasa syk; o

- antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄.

25 De acuerdo con la presente invención, se prefiere adicionalmente la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y fuorato de mometasona, o

30 - antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos incluyendo en particular sales de ipratropio, concretamente bromuro, sales de tiotropio, concretamente bromuro, sales de oxitropio, concretamente bromuro, perencepina y telencepina.

Debe apreciarse que todas las referencias en este documento para el tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

35 Los compuestos de fórmula (1) tienen la capacidad para interactuar con el receptor β₂ y los receptores muscarínicos colinérgicos y por lo tanto tienen un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe adicionalmente más adelante, debido al papel esencial que juega el receptor β₂ y los receptores muscarínicos en la fisiología de todos los mamíferos.

40 Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que están implicados el receptor β₂ y/o receptores muscarínicos. Más específicamente, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados del

grupo que consiste en:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infectiva causada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome infantil de respiración sibilante y bronquiolitis;
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores y enfisema;
- enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SDRA), exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuencia de otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada con hipertensión pulmonar;
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis estafilocócica o estreptocócica y bronquitis vesicular;
- lesión pulmonar aguda; y
- bronquiectasias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular bronquiectasias que es un miembro que está seleccionado del grupo que consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia saculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia cística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular. Para usar como un medicamento.

Un aspecto aún adicional de la presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para la fabricación de un fármaco que tiene una actividad agonista β_2 y una actividad antagonista de M3. En particular, las presentes invenciones se refieren al uso de compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que implican los receptores β_2 y muscarínicos, en particular las enfermedades y/o afecciones enumeradas anteriormente.

Como consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales. Más exactamente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos o sales para usar en el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 que implican los receptores β_2 y muscarínicos, en particular las enfermedades y/o afecciones indicadas anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (1):

Figura

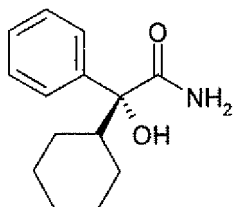
Figura 1/1: Patrón de PXRD del Ejemplo 2a

Protocolos

Para todos los ejemplos dados más adelante, se usaron las siguientes condiciones experimentales:

45 Procedimiento de difracción de rayos X en polvo (PXRD)

El patrón de difracción de rayos X en polvo se determinó usando un difractor de rayos X en polvo D4 Bruker-AXS Ltd. ajustado con un cambiador de muestra automático, un goniómetro theta-theta, de ranura de divergencia de haz automática y un detector PSD Vantec-1. La muestra se preparó para el análisis montándola en un soporte para muestras de oblea de silicio con cavidad de fondo bajo. Los máximos obtenidos se alinearon frente a un patrón de referencia de silicio. La muestra se giró mientras se irradiaba con rayos X K-alfa₁ de cobre (longitud de onda = 1,5046 angstroms) con el tubo de rayos X accionado a 40 kV/35 mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro funcionando en modo continuo ajustado para un recuento de 0,2 segundos por paso de 0,018° a lo largo de un intervalo de dos theta de 2° a 55°.

Preparaciones**Preparación 1****(2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetamida**

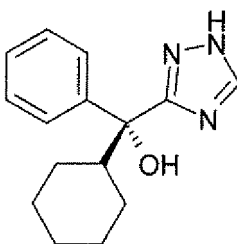
- 5 Se disolvió ácido (2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacético (preparación 36, 4,87 g, 20,8 mmol) en diclorometano (150 ml) y se añadió carbonildiimidazol (3,37 g, 20,8 mmol) en una porción. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió amoníaco 0,880 (21 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para suministrar el compuesto del título como una espuma blanca a rendimiento del 92 %
10 %, 4,56 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 232 [M-H]⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 0,92 (m, 1H), 1,15 (m, 5H), 1,76 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 5,38 (s a, 1H), 6,52 (s a, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (m, 2H) ppm.

Preparación 2

- 15 **(R)-ciclohexil(fenil)1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol**

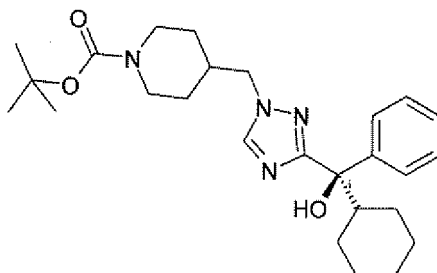


- Se disolvió (2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (Preparación 1, 4,497 g, 19,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (60 ml). Después de agitar a 90 °C durante 2 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (100 ml) dando un aceite amarillo. Se añadió hidrato de hidracina (1,11 ml, 22,9 mmol) seguido de ácido acético glacial (90 ml). Después de agitar a 90 °C durante 2 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (250 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, para suministrar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 100 %
20 %, 4,9 g.

- 25 EMBR: IEN m/z 256 [M-H]⁻

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 1,08 (m, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,70 (m, 5H), 2,46 (m, 1H), 3,08 (s a, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,00 (s, 1H) ppm.

- Exceso enantiomérico: 99,3 %, calculado usando una columna Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm) eluyendo con heptano al 79 % y alcohol isopropílico al 31 % a un caudal de 1 ml/min. Tiempo de retención del enantiómero (R) deseado 13,61 minutos, tiempo de retención del enantiómero (S) no deseado 11,31 minutos (identificado a partir de un racemato).
30

Preparación 3**4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

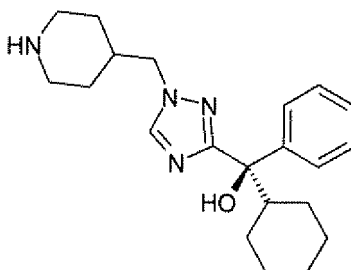
5 Se disolvió 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,75 g, 24,2 mmol) en DMF (62 ml) y se añadió (R)-ciclohexil(fenil)1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol (Preparación 2, 5,2 g, 20 mmol), seguido por carbonato potásico (5,58 g, 40,4 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 18 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano (1:4 a 1:1, en volumen) para suministrar el compuesto del título como una espuma blanca, con un rendimiento del 51 %, 4,7 g (contiene el 10 % de otro regioisómero de triazol). EMBR: IQPA IEN m/z 487 [M+H+MeOH]⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,05-1,36 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,75 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,30 (s, 1H) ppm.

15 Como alternativa, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento: se disolvió (R)-ciclohexil(fenil)1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol (Preparación 2, 3,0 g, 11,7 mmol) en acetona (60 ml) y se añadió 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,24 g, 11,7 mmol), seguido de carbonato de cesio (7,60 g, 23,3 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 5 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas adicionales. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Se disolvieron 100 mg de este residuo en acetonitrilo (0,5 ml) y se dejaron evaporar, casi a sequedad, hasta el punto en el que el aceite resultante empezó a cristalizar. El resto del residuo se disolvió en acetonitrilo (55 ml) y se sembró con el material cristalino obtenido anteriormente. Se dejó que se produjera cristalización durante 18 horas y el sólido resultante se recogió por filtración para suministrar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 64 %, 3,4 g.

20 EMBR: IQPA IEN m/z 487 [M+H+MeOH]⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,05-1,36 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,75 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,30 (s, 1H) ppm.

Preparación 4**(R)-ciclohexil(fenil)[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol**

30 Se disolvió 4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 3, 5,60 g, 12,3 mmol) en DCM (31 ml) y se añadió HCl 2 M en éter (31 ml, 60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para suministrar el compuesto del título en forma de una espuma blanca, con un rendimiento del 92 %, 4,03 g (contiene el 10 % de otro regioisómero de triazol).

35

EMBR: IQPA IEN m/z 377 $[M+Na]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,04-1,36 (m, 9H), 1,38-1,57 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 4,06 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Como alternativa, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

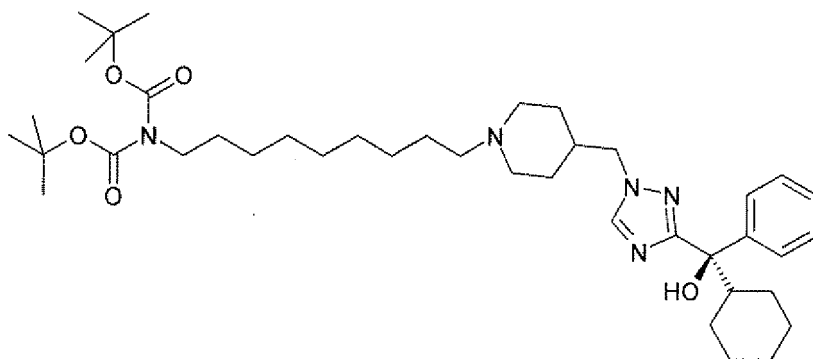
- 5 Se disolvió 4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 3a, 2,00 g, 4,40 mmol) en dioxano (11 ml) y se agitó vigorosamente para conseguir la solubilización. Después se añadió HCl 4 M en dioxano (5,54 ml, 22,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para suministrar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, con un rendimiento del 96 %, 1,5 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 377 $[M+Na]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,04-1,36 (m, 9H), 1,38-1,57 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 4,06 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

15 Preparación 5

{9-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



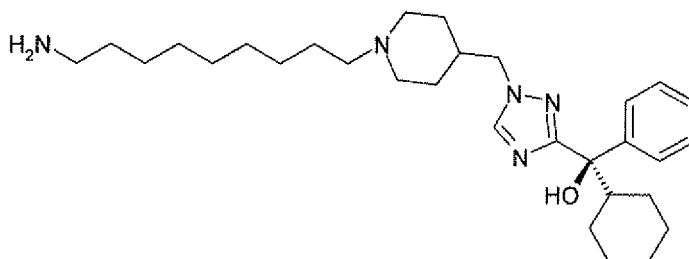
- 20 Se disolvieron (R)-ciclohexil(fenil)[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol (Preparación 4, 2,00 g, 5,64 mmol) y (9-bromononil)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (documento US04167167, 2,38 g, 5,64 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y se añadió trietilamina (2,35 ml, 16,9 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 18 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98:2:0,2, en volumen) para suministrar el compuesto del título en forma de un aceite transparente, con un rendimiento del 60 %, 2,6 g (contiene el 10 % de otro regioisómero de triazol).

25 EMBR: IQPA IEN m/z 696 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,14 (m, 4H), 1,25-1,38 (m, 18H), 1,41-1,51 (m, 18H), 1,51-1,75 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,32 (m, 1H) ppm.

Preparación 6

30 **(R)-(-1-{{1-(9-aminononil)piperidin-4-il}metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)(ciclohexil)fenilmetanol**



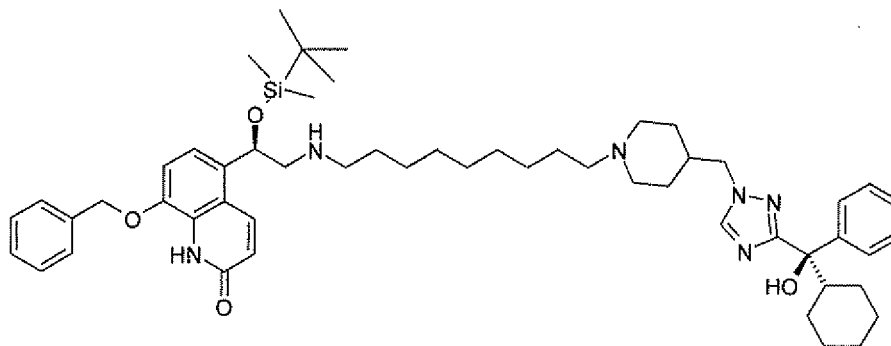
- 5 Se disolvió {9-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*tert*-butilo (Preparación 5, 2,6 g, 3,7 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 M, 15 ml, 30 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas el disolvente se retiró al vacío, el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (97,5:2,5:0,25, en volumen) para suministrar el compuesto del título en forma de un aceite transparente, con un rendimiento del 70 %, 1,29 g (contiene el 10 % de otro regioisómero de triazol),

EMBR: IQPA m/z 496 $[M+H]^+$.

- 10 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,12 (m, 4H), 1,23-1,34 (m, 18H), 1,49 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Preparación 7

8-(benziloxi)-5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({9-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona



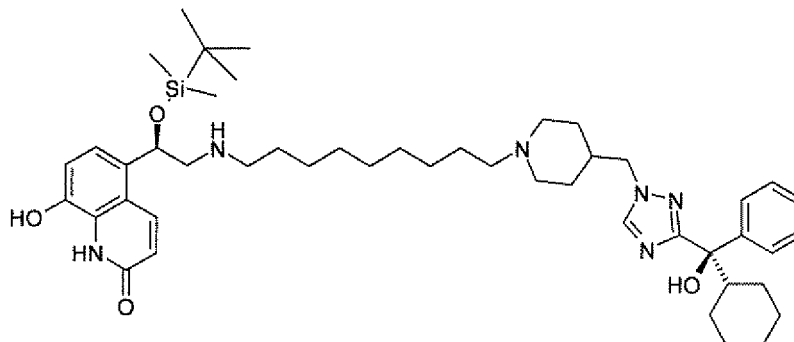
- 15 Se combinaron (R)-(1-[[1-{9-aminononil}piperidin-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)(ciclohexil)fenilmetanol (Preparación 6, 350 mg, 0,706 mg), 8-(benziloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO200509286, 345 mg, 0,706 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (88,9 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (7 ml). Después de agitar a 90 °C durante 72 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (de 99:1:0,1 a 95:5:0,5 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un cristal transparente, con un rendimiento del 37 %, 240 mg (contiene el 10 % de otro regioisómero de triazol).

- 25 EMBR: IQPA IEN m/z 904 $[M+H]^+$.

RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 0,07 (s, 3H), 0,37 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 1,37-1,49 (m, 4H), 1,52-1,63 (m, 18H), 1,76 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 4,35 (m, 2H), 5,50 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,41-7,70 (m, 8H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,74 (d, 1H) ppm.

Preparación 8

- 30 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({9-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil]amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



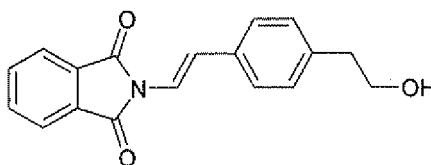
5 Se disolvió 8-(benciloxi)-5-[[1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]2-([9-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]nonil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 7, 230 mg, 0,255 mmol) en etanol (10 ml) y se añadió hidróxido de paladio [20 % en peso (base seca) sobre carbono (húmedo)] (5 mg) seguido de formiato amónico (161 mg, 2,55 mmol). Después de agitar a reflujo durante 1 hora la mezcla de reacción se filtró a través de arbocel® y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (de 97,5:2,5:0,25 a 90:10:1, en volumen) para suministrar el compuesto del título en forma de un cristal, con un rendimiento del 87 %, 180 mg.

EMBR: IQPA IEN *m/z* 813 [M+H]⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 0,00 (s, 3H), 0,30 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,45-1,94 (m, 28H), 2,21 (m, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 4,29 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,32 - 7,48 (m, 4H), 7,78 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,65 (d, 1H) ppm.

Preparación 9

2-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-vinil}-isoindolo-1,3-diona

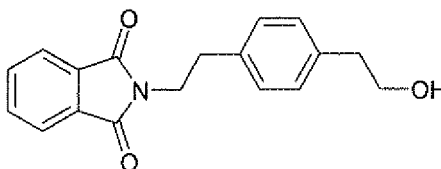


15 A una solución de 2-(4-bromofenil)etanol (48,3 g) en acetonitrilo (480 ml) se le añadieron diisopropiletamina (46,6 g), N-vinilftalimida (43,7 g) y tri-*o*-tolilfosfina (7,31 g) y la mezcla se purgó con gas nitrógeno tres veces. Se añadió acetato de paladio (2,7 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 21 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió y el producto precipitado se recogió por filtración. El sólido resultante se disolvió de nuevo en diclorometano y acetato de etilo y se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título, 24 g.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,81-2,84 (t, 2H), 3,82-3,90 (t, 2H), 7,23-7,26 (d, 2H), 7,32-7,36 (d, 1H), 7,40-7,43 (d, 2H), 7,61-7,64 (d, 1H), 7,66-7,78 (d, 2H), 7,86-7,88 (d, 2H) ppm.

Preparación 10

2-{2-[4-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-etil}-isoindolo-1,3-diona



25 A una solución agitada de 2-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-vinil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 9, 10 g) en etanol y acetato de etilo (350 ml de cada uno) se le añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 30 % (1,44 g) seguido de formiato amónico (21,5 g). La reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió más cantidad de hidróxido de paladio sobre carbono (1,44 g) y de formiato amónico (21,5 g) y la reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se filtró a través de una capa de Arbocel™ y se aclaró con metanol. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido blanco resultante se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 9,11 g.

35 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,80-2,83 (t, 2H), 2,92-3,00 (t, 2H), 3,82-3,86 (t, 2H), 3,87-3,96 (t, 2H), 7,14-7,22 (2x d, 4H), 7,70-7,72 (dd, 2H), 7,82-7,84 (dd, 2H) ppm.

Como alternativa, el compuesto del título puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

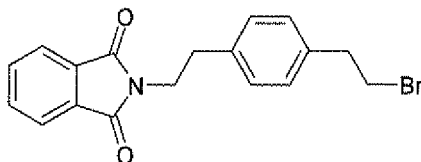
40 Se disolvió 2-{2-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-vinil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 9, 62,0 g, 211,37 mmol) en acetato de etilo (1200 ml). A esto se le añadió cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio, (12,7 g, 13,7 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 137,87 kPa (20 psi) a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1000 ml) y se pasó a través de una capa de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se retiró al vacío, produciendo un sólido pardo claro que se recristalizó a partir de acetato de etilo:heptano (4:1, en volumen), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanquecino,

con un rendimiento del 85 %, 53 g.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,80-2,83 (t, 2H), 2,92-3,00 (t, 2H), 3,82-3,86 (t, 2H), 3,87-3,96 (t, 2H), 7,14-7,22 (2x d, 4H), 7,70-7,72 (dd, 2H), 7,82-7,84 (dd, 2H) ppm.

Preparación 11

5 2-{2-[4-(2-Bromo-etil)-fenil]-etil}-isoindolo-1,3-diona

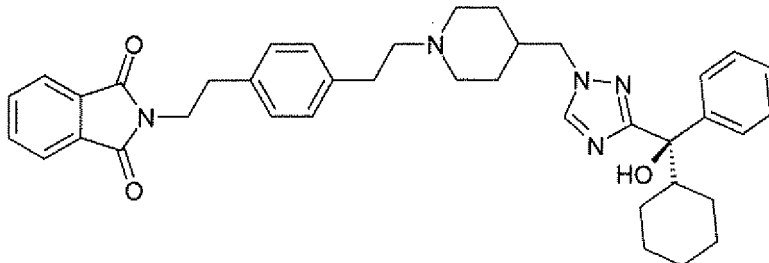


10 Se calentó a reflujo una solución de 2-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 10, 22,37 g) y tribromuro de fósforo (8,20 g) en tolueno (500 ml) durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se inactivó cuidadosamente con bisulfito sódico/bicarbonato sódico (1:1) en agua (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con más bisulfito sódico/bicarbonato sódico (1:1) en agua (100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El sólido resultante (24,26 g) se trituró con heptano:éter metil-*terc*-butílico (100 ml; 9:1, en volumen), dando el compuesto del título en forma de un sólido verde pálido, 17,94 g.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,93-3,00 (t, 2H), 3,07-3,18 (t, 2H), 3,53-3,59 (t, 2H), 3,88-3,94 (t, 2H), 7,13-7,23 (2x d, 4H), 7,70-7,73 (dd, 2H), 7,83-7,85 (dd, 2H) ppm,

Preparación 12

2-[2-(4-{2-[4-({3-[(*R*)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona



20 Se disolvieron ciclohexil-fenil-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (Preparación 4, 8,2 g, 2,98 mmol), 2-{2-[4-(2-bromo-etil)-fenil]-etil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 11, 7,56 g, 21,1 mmol) y trietilamina (13,3 ml, 95,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Después de agitar a 90 °C durante 48 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98:2:0,2, en volumen) y después el material resultante se trituró en éter *terc*-butil metílico, formando el compuesto del título en forma de un sólido transparente con un rendimiento del 28 %, 3,4 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$

30 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{METANOL}-d_4$) δ = 1,13 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 5H), 1,43 (m, 1H), 1,50-1,74 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 4H), 3,86 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 7,06-7,17 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,78 (m, 4H), 8,32 (s, 1H) ppm.

35 Como alternativa, el compuesto del título puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento: se disolvieron ciclohexil-fenil-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (Preparación 4, 0,40 g, 1,13 mmol) y 2-{2-[4-(2-bromo-etil)-fenil]-etil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 11, 0,404 g, 1,13 mmol) y diisopropilamina (0,59 ml, 3,38 mmol) en metil etil cetona (8 ml). Después de agitar a 90 °C durante 24 horas, la reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se produjo la cristalización y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido color crema, con un rendimiento del 74 %, 0,532 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,13 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 5H), 1,43 (m, 1H), 1,50-1,74 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 4H), 3,86 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 7,06-7,17 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,78 (m, 4H), 8,32 (s, 1H) ppm.

Como alternativa, el compuesto del título también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

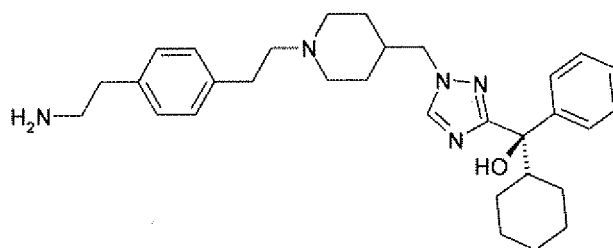
- 5 Se disolvió 2-{4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-fenil}-etil éster del ácido metanosulfónico (Preparación 35, 20,00 g, 53,56 mmol) en acetonitrilo (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió en porciones yoduro sódico (16,06 g, 107,12 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se añadió más cantidad de acetonitrilo (80 ml). A esta mezcla se le añadió ciclohexil-fenil-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (Preparación 4, 15,87 g, 53,56 mmol) y diisopropiltilamina (9,79 ml, 56,24 mmol) y el calentamiento se continuó durante 6 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (160 ml) y la suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo (5 x 20 ml), después se secó al vacío a 45 °C durante 8 horas, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo con un rendimiento del 68 %, 20,9 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,13 (m, 3H), 1,22-137 (m, 5H), 1,43 (m, 1H), 1,50-174 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 4H), 3,86 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 7,06-7,17 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,78 (m, 4H), 8,32 (s, 1H) ppm.

Preparación 13

(R)-{1-[(1-[2-[4-(2-aminoetil)fenil]etil]piperidin-4-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]}(ciclohexil)fenilmetanol



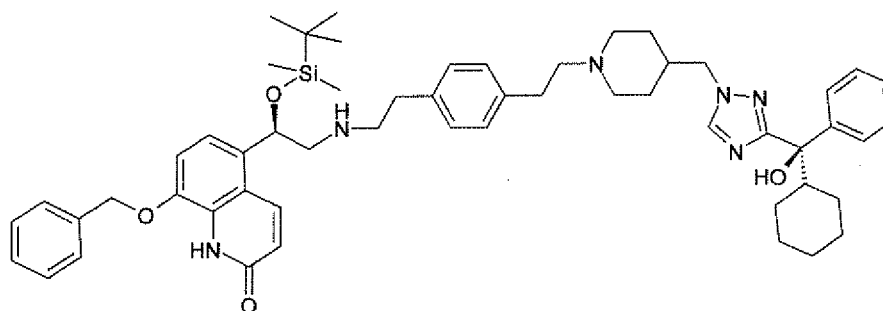
- 20 Se suspendió 2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil]((hidroxi)fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}piperidin-1-il)etil]fenil)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (Preparación 12, 3,4 g, 5,38 mmol) en etanol (20 ml) y se añadió monohidrato de hidrazina (2,61 ml, 53,8 ml). Después de agitar a reflujo durante 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol (200 ml). El filtrado se concentró al vacío, formando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, con un rendimiento 81 %, 2,57 g.

EMBR: IEN m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,04-1,75 (m, 14H), 1,90-2,08 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,96 (d, 2H), 7,09-7,17 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

30 Preparación 14

8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil]((hidroxi)fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil}piperidin-1-il)etil]fenil)etil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona



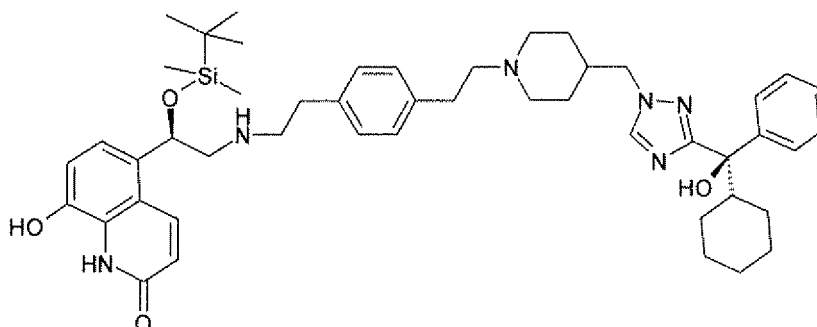
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-{1-[(1-[2-[4-(2-aminoetil)fenil]etil]piperidin-4-il)metil]-1H-1,2,4-

triazol-3-yl)ciclohexil)fenilmetanol (Preparación 13, 2,57 g, 5,12 mmol) y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO2005/09286, 2,50 g, 5,12 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 7, dando un sólido blanco con un rendimiento del 40 %, 2,3 g. EMBR: IEN m/z 909 $[M+H]^+$

- 5 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = -0,28 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 1,04-1,76 (m, 14H), 1,93 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 5H), 2,79-2,94 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 4,07 (d, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,06 (m, 4H), 7,15 (m, 3H), 7,20-7,43 (m, 5H), 7,49 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (d, 1H) ppm.

Preparación 15

- 10 **5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino]etil]quinolin-2(1H)-ona**



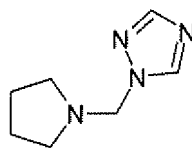
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 8-{benciloxi}-5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino]etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 14, 2,30 g, 2,81 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 8, dando un sólido amarillo, con un rendimiento del 91 %, 2,10 g.

EMBR: IEN m/z 819 $[M+H]^+$

- 20 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = -0,28 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,02-1,22 (m, 3H), 1,22-1,51 (m, 6H), 1,51-1,76 (m, 5H), 1,95 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,69-2,81 (m, 5H), 2,84-2,94 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,99-7,11 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (d, 1H) ppm.

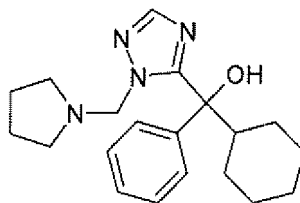
Preparación 16

1-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol



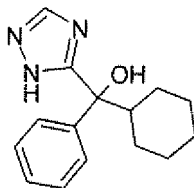
- 25 Se disolvieron triazol (10 g, 144,8 mmol) y pirrolidina (11,3 g, 159,0 mmol) en etanol (60 ml) y se añadió formaldehído (solución acuosa al 37 %, 12,9 ml, 159,0 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 horas, la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (150 ml) y agua (80 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más cantidad de diclorometano (80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, formando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo con un rendimiento del 55 %, 12,2 g.

- 30 RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 1,75 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) ppm.

Preparación 17**Ciclohexil(fenil)[1-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metanol**

5 Se disolvió 1-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol (Preparación 16, 12,0 g, 78,84 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y la solución se enfrió a -78 °C. Después se añadió gota a gota *n*-Butil litio (2,5 M en hexanos, 34,7 ml, 86,7 mmol) durante 30 min. Después de calentar a temperatura ambiente y de agitar durante 1 hora la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de ciclohexil(fenil)metanona (16,3 g, 86,7 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de calentar a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió agua (100 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió con acetato de etilo (200 ml), y la fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, formando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, con un rendimiento del 100 %, 27,28 g.

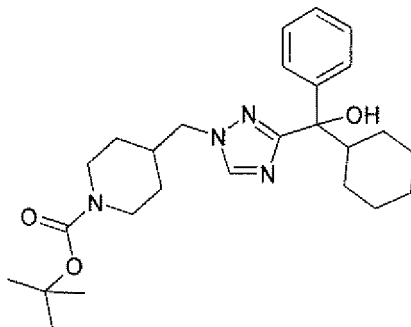
RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 1,00-1,94 (m, 14H), 2,49 (m 1H), 2,71 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,00 (s, 1H) ppm.

15 Preparación 18**Ciclohexil(fenil)1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol**

20 Se disolvió ciclohexil(fenil)[1-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metanol (Preparación 17, 27,28 g, 80,12 mmol) en etanol (400 ml) y se añadió borohidruro sódico (3,03 g, 80,1 mmol) en porciones. Después de agitar a reflujo durante 3 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (de 3:1 a 0:1, en volumen), formando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, con un rendimiento del 79 %, 16,4 g.

EMBR: IQPA IEN *m/z* 256 [M-H]⁻

25 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 0,90-1,80 (m, 10H), 2,46 (m 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 8,00 (s, 1H) ppm.

Preparación 19**4-({3-[Ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

30 El compuesto del título se preparó a partir de ciclohexil(fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol (Preparación 18, 500 mg,

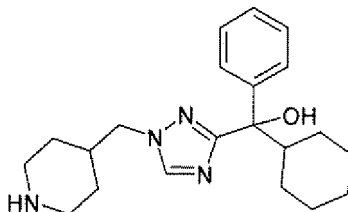
1,94 mmol) y 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (649 mg, 2,33 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 3, dando un aceite transparente con un rendimiento del 47 %, 415 mg.

EMBR: IQPA IEN m/z 381 $[M+H]^+$

- 5 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,05-1,45 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,30 (s, 1H) ppm.

Preparación 20

Ciclohexil(fenil)[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol



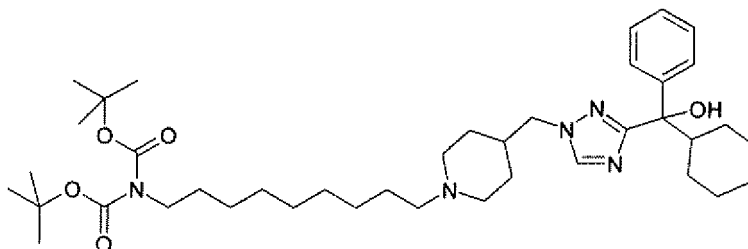
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 19, 450 mg, 0,990 mmol) usando el mismo procedimiento que el descrito en la preparación 4, dando un aceite transparente con un rendimiento del 91 %, 320 mg.

EMBR: IQPA IEN m/z 378 $[M+Na]^+$

- 15 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d) δ = 1,04-1,35 (m, 9H), 1,39-1,55 (m, 2H), 1,59-1,75 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Preparación 21

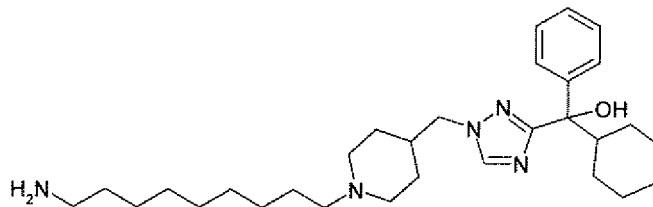
{9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)-piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de ciclohexil(fenil)[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol (Preparación 20, 300 mg, 0,846 mmol) y (9-bromononil)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (documento US04167167, 357 mg, 0,846 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 5, dando una espuma blanca con un rendimiento del 61 %, 360 mg.

EMBR: IQPA IEN m/z 696 $[M+H]^+$

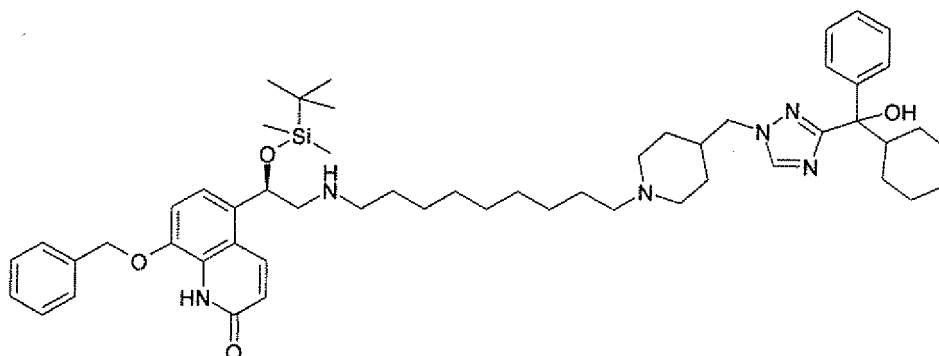
- 25 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,14 (m, 4H), 1,23-1,37 (m, 18H), 1,46-1,60 (m, 24H), 1,68 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Preparación 22**(1-[[1-(9-aminononil)piperidin-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)(ciclohexil)fenilmetanol**

5 El compuesto del título se preparó a partir de {9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (Preparación 21, 360 mg, 0,57 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 6, dando un aceite transparente con un rendimiento del 90 %, 230 mg.

EMBR: IQPA m/z 496 $[M+H]^+$

10 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,12 (m, 4H), 1,22-1,39 (m, 18H), 1,39-1,58 (m, 6H), 1,64 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 4,06 (d, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Preparación 23**8-(benziloxi)-5-[(1R)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]nonil}-amino)etil]quinolin-2(1H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó a partir de (1-[[1-(9-aminononil)piperidin-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)(ciclohexil)fenilmetanol (Preparación 22, 150 mg, 0,303 mg) y 8-(benziloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO05/09286, 148 mg, 0,303 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 7, dando un aceite transparente con un rendimiento del 24 %, 66 mg.

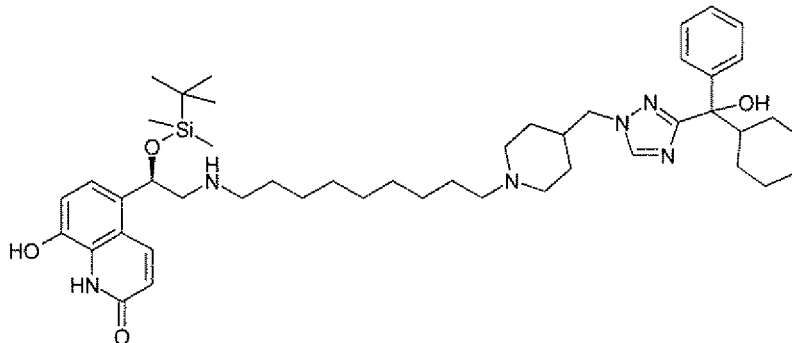
EMBR: IQPA m/z 904 $[M+H]^+$

20 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 0,07 (s, 3H), 0,37 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 1,32-1,65 (m, 22H), 1,76 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,19 (m, 3H), 4,35 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,4-7,69 (m, 8H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,74 (d, 1H) ppm.

25

Preparación 24

5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]nonil}amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



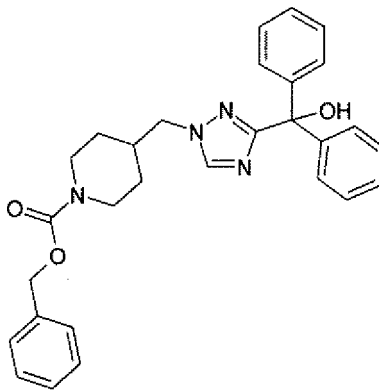
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-2(1H)-ona (Preparación 23, 60 mg, 0,066 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 8, dando un cristal transparente con un rendimiento del 70 %, 38 mg.

EMBR: IEN m/z 813 $[M+H]^+$

- 10 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 0,05 (s, 3H), 0,35 (s, 3H), 1,16 (s, 9H), 1,35- 1,62 (m, 22H), 1,68-1,85 (m, 6H), 1,85-2,02 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,23 (m, 3H), 4,34 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,70 (d, 1H) ppm.

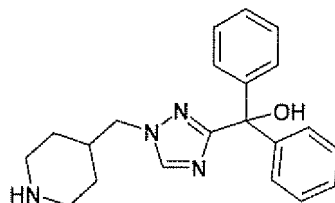
Preparación 25

4-({3-hidroxi(difenil)metil}-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo



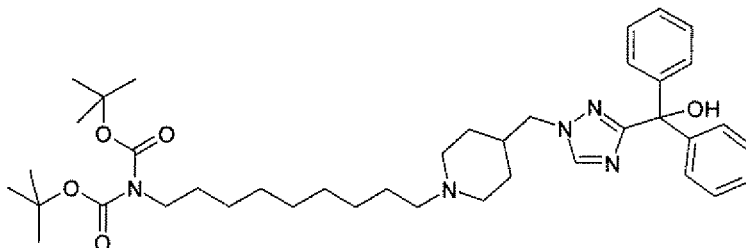
- 15 Se disolvió 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5 g, 16 mmol) en dimetilformamida (40 ml) y se añadió difenil-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (Tetrahedron: Asymmetry, 8 (9), 1491-1500; 1997; 3,35 g, 13,65 mmol) seguido de carbonato potásico (3,69 g, 26,7 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 18 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío formando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 81 %, 5,2 g.

20 RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 1,11-1,40 (m, 5H), 1,50-1,77 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,09 (m, 2H), 7,23-7,46 (m, 15H), 8,01 (s, 1H) ppm.

Preparación 26**Difenil[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol**

Se disolvió 4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (Preparación 25, 5,2 g, 16,78 mmol) en etanol (300 ml) y formiato amónico (6 g) y se añadió hidróxido de paladio [al 20 % en peso (base seca) sobre carbono (húmedo)] (1 g). Después de agitar a reflujo durante 1 hora la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de arboceel®. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (500 ml) y agua (500 ml). La fase acuosa se separó y después se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 200 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml). Después esta fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La materia prima se recristalizó en acetonitrilo, formando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 51 %, 1,9 g.

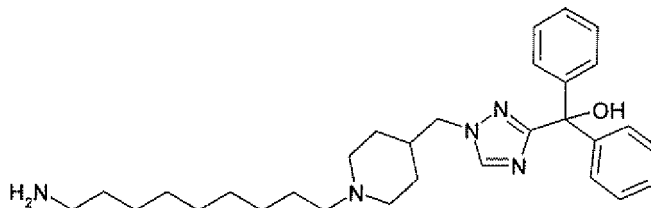
RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,56 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 7,28-7,47 (m, 11H) ppm.

Preparación 27**15 {9-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó a partir de difenil[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol (Preparación 26, 2,00 g, 5,740 mmol) y (9-bromononil)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (documento US04167167, 2,42 g, 5,740 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 5, dando un aceite transparente con un rendimiento del 43 %, 1,7 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 691 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 1,18-1,35 (m, 11H), 1,41 (m, 3H), 1,49 (s, 18H), 1,57 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 2,38 (m, 2H) 2,96 (m, 2H) 3,54 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,22-7,48 (m, 10H), 7,99 (s, 1H) ppm.

Preparación 28**25 (1-([1-(9-aminononil)piperidin-4-il]metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)(difenil)metanol**

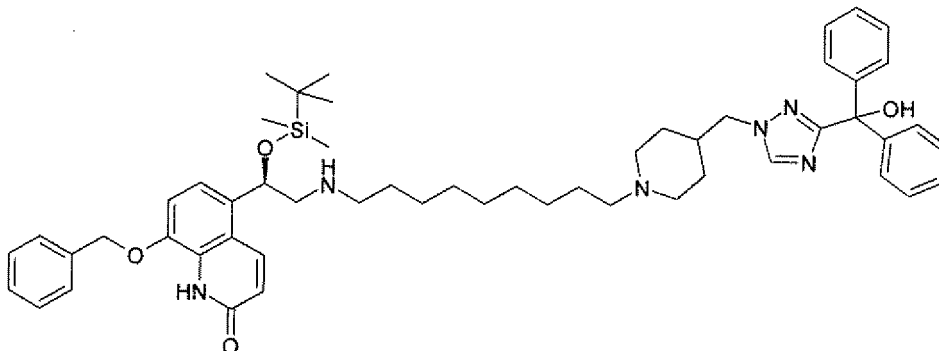
Se disolvió {9-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (Preparación 27, 1,7 g, 2,46 mmol) en etanol (30 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno en éter (2 M, 30 ml, 60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (de 90:10:1 a 80:20:2, en volumen) formando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 60 %, 725 mg.

5 RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,30 (m, 11H), 1,40-1,62 (m, 7H), 1,93 (m, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 10H), 8,36 (s, 1H) ppm.

Preparación 29

8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{{9-[4-{{3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperidin-1-il]nonil}amino)etil]quinolin-2(1H)-ona

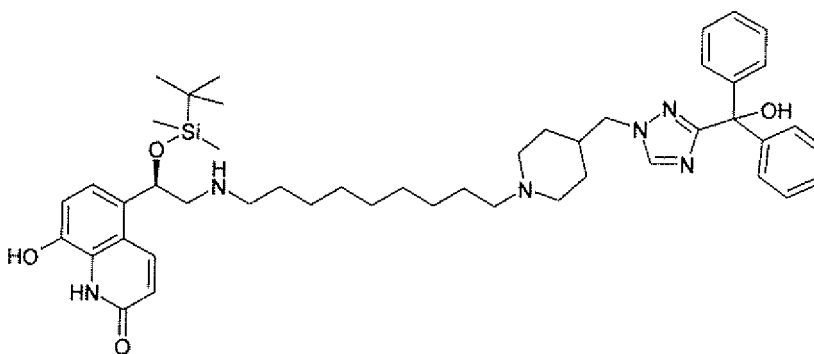


10 Se disolvieron (1-[[1-(9-aminononil)piperidin-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)(difenil)metanol (Preparación 28, 710 mg, 1,45 mmol) y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO200509286, 708 mg, 1,45 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadieron dimetilsulfóxido (100 μl) y diisopropiletamina (253 μl). Después de agitar en un recipiente cerrado herméticamente a 95 $^{\circ}\text{C}$ durante 48 horas el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (90:10:1, en volumen) formando el compuesto del título en forma de un aceite transparente con un rendimiento del 38 %, 500 mg.

EMBR: IQPA m/z 898 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 30

20 **5-[(1R)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{{9-[4-{{3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperidin-1-il]nonil}amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**



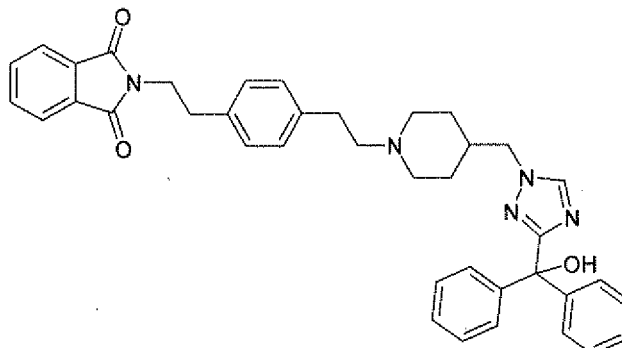
25 El compuesto del título se preparó a partir de 8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{{9-[4-{{3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperidin-1-il]nonil}amino)etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 29, 500 mg, 0,056 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 8, dando un cristal amarillo con un rendimiento del 59 %, 267 mg.

EMBR: IEN m/z 807 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 0,00 (s, 3H), 0,20 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 1,06-1,82 (m, 18H), 2,19 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 7,13-7,48 (m, 7H), 7,58 (m, 4H), 8,17 (m, 1H), 8,50 (m, 1H) ppm.

Preparación 31

2-[2-(4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona



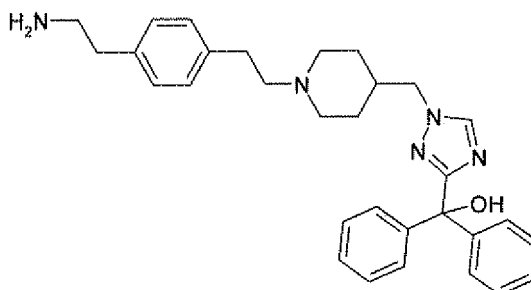
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de difenil[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol (Preparación 26, 778 mg, 2,23 mmol) y 2-[2-[4-(2-bromoetil)fenil]etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (Preparación 11, 800 mg, 2,23 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 12, dando un sólido blanco con un rendimiento del 71 %, 1,00 g.

EMBR: IEN m/z 627 [M+H]⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,24-2,03 (m, 7H), 2,54 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,29 (m, 7H), 7,44 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,99 (s, 1H) ppm.

Preparación 32

{1-[1-(2-[4-(2-aminoetil)fenil]etil)piperidin-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}(difenil)metanol

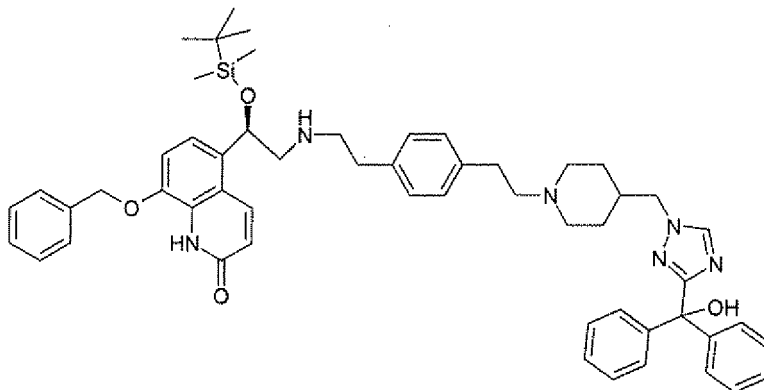


- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[2-(4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (Preparación 31, 1,0 g, 1,59 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 13, dando un aceite incoloro con un rendimiento del 75 %, 790 mg. EMBR: IEN m/z 497 [M+H]⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,37 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 4,09 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,26 (m, 6H), 7,33 (m, 4H), 8,38 (s, 1H) ppm.

Preparación 33

8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-[4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil]fenil]etil]-amino]etil]quinolin-2(1H)-ona



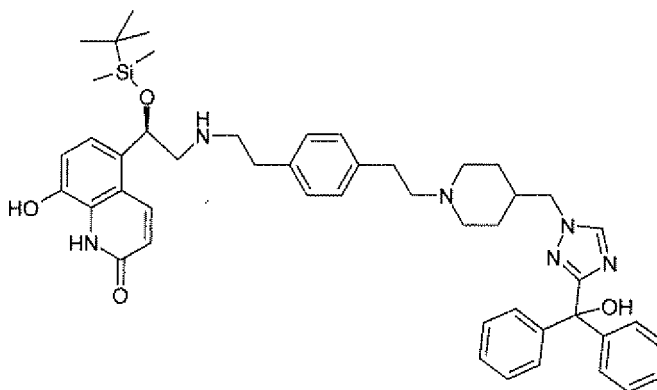
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de {1-[(1-[2-[4-(2-aminoetil)fenil]etil]piperidin-4-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}(difenil)metanol (Preparación 32, 590 mg, 1,2 mmol) y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO2005/09286, 581 mg, 1,19 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 7, dando un sólido blanco con un rendimiento del 67 %, 740 mg.

EMBR: IEN m/z 903 [M+H]⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = -0,28 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,69-2,94 (m, 8H), 3,03 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,27 (m, 6H), 7,35 (m, 7H), 7,50 (m, 2H), 8,40 (s, 2H) ppm.

Preparación 34

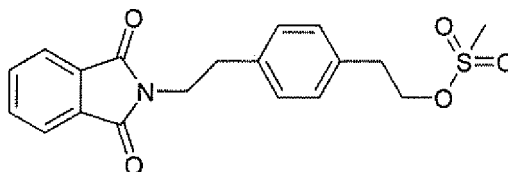
- 15 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil]fenil]etil]amino]etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



- 20 Se disolvieron 8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil]fenil]etil]amino]etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 33, 740 mg, 0,82 mmol), hidróxido de paladio [al 20 % en peso (base seca) sobre carbono (húmedo)] (23 mg, 0,164 mmol) y metilciclohexildieno (231 mg, 2,46 mmol) en MeOH (20 ml). Después de agitar a 50 °C durante 18 horas, se añadió más cantidad de metilciclohexildieno (115,5 mg, 1,23 mmol) y la agitación se continuó a 50 °C durante 18 horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró a través de arbocel® y el disolvente se retiró al vacío formando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 87 %, 580 mg.

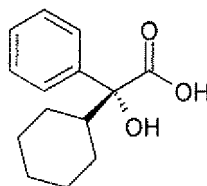
EMBR: IEN m/z 814 [M+H]⁺

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = -0,28 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,38(m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,70-2,96 (m, 8H), 3,05 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,35 (m, 4H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (s, 1H) ppm.

Preparación 35**2-{4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-fenil}-etilico del ácido metanosulfónico**

5 Se enfrió una solución de 2-[2-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-etil]-isoindolo-1,3-diona (Preparación 10, 21,0 g, 71,25 mmol) en metil etil cetona (315 ml) a 0 °C. Se añadió trietilamina (14,9 ml, 106,87 mmol) seguida de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (6,07 ml, 78,37 mmol). La reacción se agitó a 0-4 °C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (1 M, 210 ml) y la mezcla se agitó. Las fases orgánicas y acuosas se separaron y la acuosa se extrajo de nuevo con metil etil cetona (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 40 ml por destilación. Se añadió lentamente éter metil *terc*-butílico (300 ml) a la solución caliente provocando que se produjera la cristalización. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se dejó en agitación durante 72 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con éter metil-*terc*-butílico (3 x 25 ml). El sólido se secó al vacío a 45 °C durante 4 horas produciendo el compuesto del título en forma de un sólido pardo claro con un rendimiento del 92 %, 24,6 g.

15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 2,82 (s, 3H), 2,96-3,02 (m, 4H), 3,89-3,93 (t, 2H), 4,37-4,40 (t, 2H), 7,13-7,23 (2x d, 4H), 7,70-7,72 (dd, 2H), 7,81-7,83 (dd, 2H) ppm.

Preparación 36**Ácido (2R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-acético**

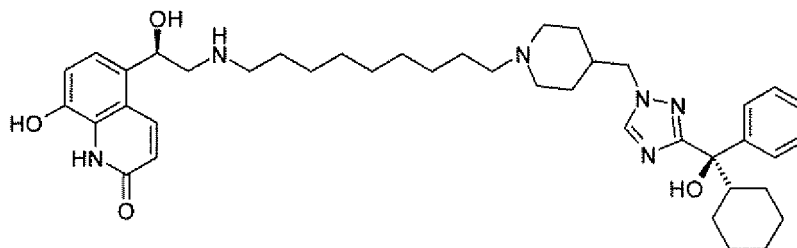
20 A una suspensión de éster metílico de D-tirosina (90,0 g, 460 mmol) en acetonitrilo (810 ml) y agua (65 ml) se le añadió ácido 2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacético racémico (216,0 g, 921 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se enfrió adicionalmente a 4 °C durante 4 horas y después se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (400 ml) produciendo un sólido blanco (169,9 g). Este sólido se repartió entre éter metil-*terc*-butílico (1,35 l) y ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (765 ml, 1 equiv.). La fase orgánica se separó y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (380 ml, 0,5 equiv.), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, formando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 84,5 g.

EMBR: IQPA IEN *m/z* 233 [M-H]⁻

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0,95-1,14 (m, 4H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,49-1,63 (m, 3H), 1,69-1,78 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 2H) ppm.

Ejemplos

Ejemplo 1

5-[(1R)-2-((9-[4-((3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

5

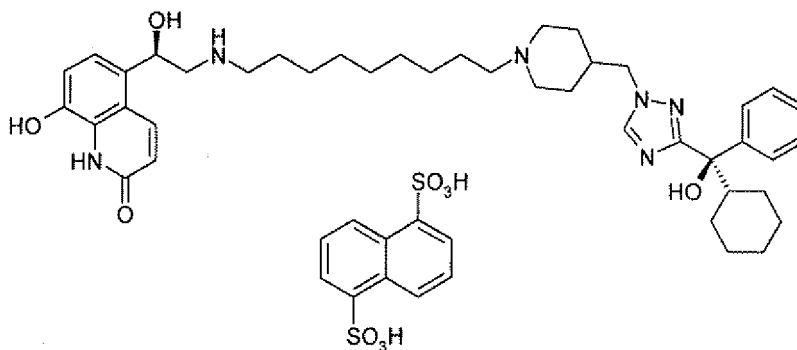
Se disolvió 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)siil]oxi]-2-((9-[4-((3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 8, 13,06 g, 16,06 mmol) en metanol (430 ml) y se añadió fluoruro de amonio (2,97 g, 80,3 mmol). Después de agitar a 40 °C durante 18 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano/metanol (950 ml/50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano/metanol (450 ml/50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (90:10:1, en volumen), formando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla con un rendimiento del 72,3 %, 8,12 g.

15 EMBR: IEN m/z 699 [M+H]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,05-1,77 (m, 28H), 1,98 (m, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15-7,27 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (d, 1H) ppm.

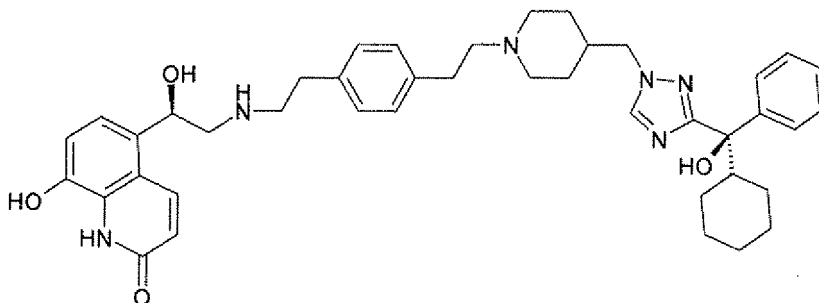
Ejemplo 1a

20 **Sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-((9-[4-((3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona**



25 Se disolvió 5-[(1R)-2-((9-[4-((3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 1, 2,0 g, 2,86 mmol) en metanol (15 ml) y se añadió gota a gota una solución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico (825,0 mg, 2,86 mmol) en agua (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se retiró por filtración y se secó al vacío produciendo 2,03 g de un sólido blanco. Se trataron 50 mg de este material con metanol:agua (70:30 en volumen, 1 ml) y la suspensión resultante se calentó a 70 °C y después se enfrió lentamente a 20 °C durante 24 horas. El sólido se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino blanco, 19 mg.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0,95-1,70 (m, 28H), 1,96-2,29 (m, 3H), 2,71-3,13 (m, 7H), 3,42 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,89 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 2**5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona**

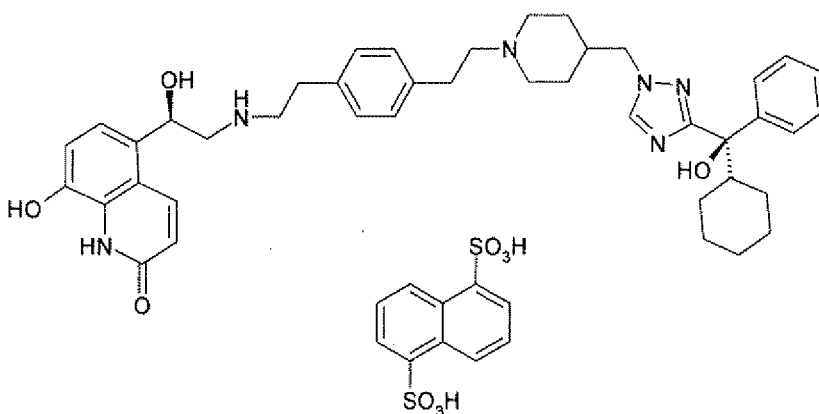
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino]etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona (Preparación 15, 2,30 g, 2,81 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, dando un sólido amarillo con un rendimiento del 77 %, 1,40 g.

EMBR: IEN m/z 705 [M+H]⁺

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 1,08-1,48 (m, 9H), 1,48-181 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,66-2,97 (m, 8H), 3,04 (m, 2H), 4,07 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,07 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,31 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 2a

- 15 **Sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona**



- Se disolvió 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 2, 935 mg, 1,33 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió una solución de tetrahidrato de ácido 1,5-naftalenodisulfónico (478 mg, 1,33 mmol) en metanol (5 ml) y el precipitado formado se disolvió de nuevo por adición de agua (5 ml) y calentamiento. La solución resultante se evaporó al vacío, se suspendió de nuevo en metanol (50 ml) y se calentó a reflujo durante 30 segundos. El sobrenadante se decantó a partir del residuo y el residuo se suspendió de nuevo en metanol (50 ml) y se calentó a reflujo con agitación durante 4 días. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro, 990 mg.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0,94-1,49 (m, 8H), 1,50-1,74 (m, 6H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 6H), 3,04-3,24 (m, 6H), 3,49-3,59 (m, 2H), 4,05-4,11 (d, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,14-6,19 (d, 1H), 6,57-6,59 (d, 1H), 6,97-6,99 (d, 1H), 7,12-7,19 (m, 6H), 7,24-7,28 (t, 2H), 7,39-7,43 (t, 2H), 7,56-7,58 (d, 2H), 7,94-7,96 (d, 2H), 8,15-8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59-8,74 (m a, 2H), 8,88-8,90 (d, 2H), 9,04-9,19 (m a, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,45 (s, 1H) ppm.

- 30 La forma cristalina producida por el procedimiento que se ha descrito anteriormente (Forma 1) también tiene las características que se han mostrado en el patrón de difracción de rayos X de polvo correspondiente de la Figura 1/1.

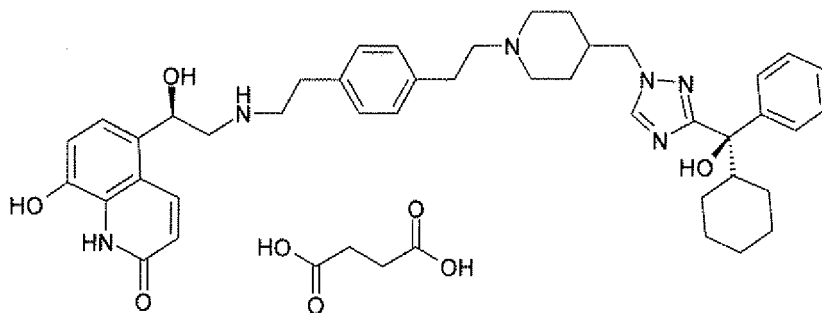
Los picos característicos principales son 12,7, 18,1, 21,0, 22,2 y 23,6 grados 2-theta \pm 0,1 grados 2-theta y se indican adicionalmente en la tabla 1 dada a continuación.

Tabla 1 - Picos PXRD característicos para el Ejemplo 2a

Ángulo (°2 θ)	% de Intensidad	Ángulo (°2 θ)	% de Intensidad	Ángulo (°2 θ)	% de Intensidad
3,166	14,4	15,284	30,5	22,165	84,3
6,362	14,4	16,044	26,5	23,557	96,6
9,533	15,9	16,981	55,5	24,709	45,6
10,568	10,4	17,206	54,3	25,052	43,3
10,991	13,2	17,634	46,5	25,627	61,7
11,698	25,4	18,066	100	26,362	49,2
11,976	18,6	19,147	46,9	27,234	41,6
12,729	81,7	19,459	62,3	30,136	25,1
13,487	21,8	20,563	46,6	30,626	24,3
14,306	15,9	20,962	80,6	31,097	22,7
15,03	26,6	21,204	70,2	35,593	18,5

5 Ejemplo 2b

Sal succinato 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

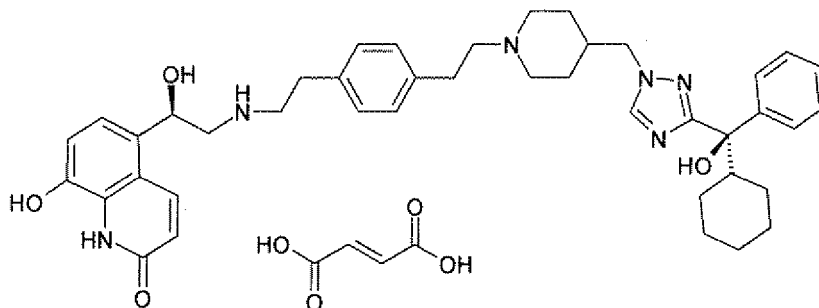


Se disolvió 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 2, 50 mg, 0,07 mmol) en metanol (4 ml). Se añadió una solución de ácido succínico (8,4 mg, 0,07 mmol) en metanol (1 ml) y la solución turbia resultante se dejó evaporar después en reposo durante una noche. La goma resultante se disolvió de nuevo en etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) con calentamiento y después se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro, 28 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0,97-1,85 (m, 15H), 1,88-1,93 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 1H), 2,34 (s, 4H), 2,44-2,47 (m, 2H), 2,64-2,68 (m, 2H), 2,71-2,75 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 6H), 4,02 (d, 2H), 5,10-5,13 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,07-7,16 (m, 6H), 7,25 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2c

Sal fumarato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

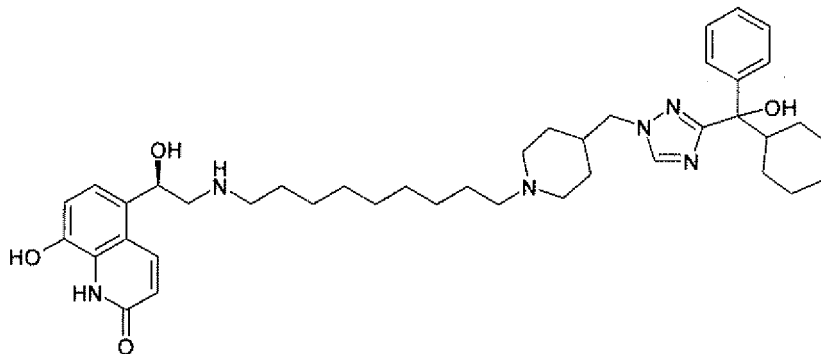


- 5 Se disolvió 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]etil}fenil)etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 2, 50 mg, 0,07 mmol) en metanol (4 ml). Se añadió una solución de ácido fumárico (8,2 mg, 0,07 mmol) en metanol (1 ml) y la solución turbia resultante se dejó evaporar en reposo durante una noche. La goma resultante se disolvió de nuevo en etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) con calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación durante una noche. El precipitado resultante se recogió por
10 filtración y se secó al vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro, 38 mg.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0,99-1,84 (m, 15H), 1,91-1,98 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 1H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,78-2,82 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 6H), 4,03 (d, 2H), 5,19-5,22 (m, 1H), 6,51 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,09-7,16 (m, 6H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,39 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 3

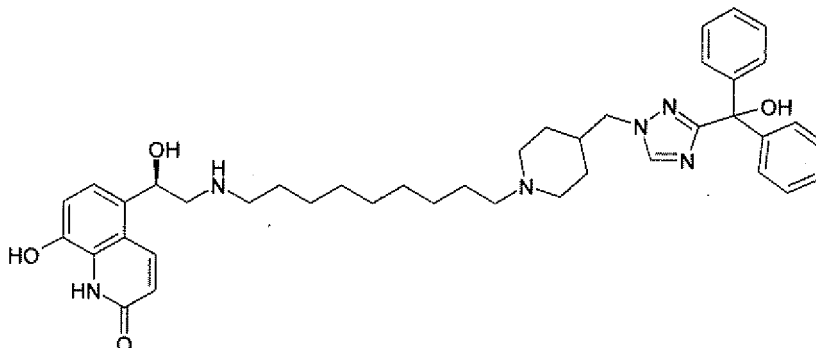
- 15 5-[(1R)-2-((9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]nonil)amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-((9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]nonil)amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 24, 18 mg, 0,022 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, dando un cristal transparente con un rendimiento del 65 %, 10 mg.

EMBR: IQPA IEN m/z 699 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,07-1,76 (m, 30H), 1,98 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,12-7,28 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,37 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 4**8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-((9-[4-((3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino)etil]quinolin-2(1H)-ona**

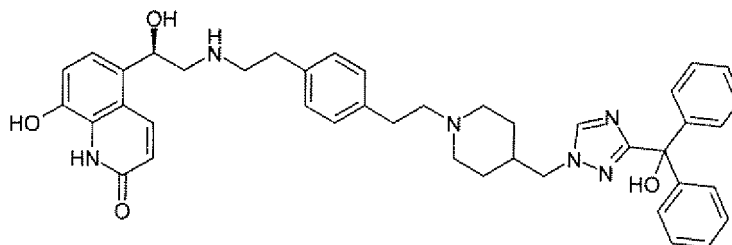
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-((9-[4-((3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 30, 260 mg, 0,322 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, dando un cristal amarillo, con un rendimiento del 49 %, 110 mg.

EMBR: IQPA IEN m/z 693 $[M+H]^+$

- 10 RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,24-1,39 (m, 12H), 1,42-1,62 (m, 6H), 1,87-2,03 (m, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 4,07 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 7H), 7,30-7,37 (m, 4H), 8,35 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 5

- 15 **8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona**



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 34, 580 mg, 0,71 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, dando un sólido amarillo con un rendimiento del 60 %, 300 mg.

EMBR: IQPA IEN m/z 699 $[M+H]^+$

- RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,37 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,82 (m, 8H), 3,04 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,34 (m, 4H), 8,33 (d, 1H), 8,38 (s, 1H) ppm.

- 25 **Evaluación de afinidad de unión en el receptor muscarínico M_3 recombinante**

Preparación de membrana

- 30 Se homogeneizaron sedimentos celulares de células CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresaban de manera recombinante el receptor muscarínico M_3 humano en HEPES 20 mM (pH 7,4) y se centrifugaron a 48.000 x g durante 20 minutos a 4 °C. El sedimento se resuspendió en tampón y se repitieron las etapas de homogeneización y centrifugación. El sedimento resultante se resuspendió en 1 ml de tampón por 1 ml volumen celular envasado original y se repitió la etapa de homogeneización. La estimación proteica se realizó en la suspensión y en alícuotas de 1 ml de ~1 mg/ml congeladas a -80 °C.

Protocolo de ensayo de unión de competición de hM₃

Se incubaron membranas (5 µg/pocillo) con ³H-NMS (a una concentración de 5 x K_D) más/menos compuesto de ensayo durante 24 h a RT (temperatura ambiente) en un bloque de pocillo profundo de 96 pocillos de poliestireno de 1 ml. El volumen del ensayo final era de 200 µl, que comprendía: compuesto de ensayo más/menos 20 µl; ³H-NMS 20 µl (Perkin Elmer NEN 636) y solución de membrana 160 µl. La unión total se definió con DMSO al 0,1 %; la unión no específica se definió con atropina 1 µM. El tampón de ensayo era Hepes 20 mM (pH 7,4).

Una vez se añadieron todos los componentes del ensayo, se recubrieron las placas y se incubaron a temperatura ambiente durante 24 h con agitación. El ensayo se terminó con filtración rápida a través de placas Unifiltro GF/B previamente impregnadas con polietilenimina al 0,5 %, usando un colector Packard filtermate, la placa del filtro se lavó después con un tampón de ensayo 3 x 1 ml a 4 °C. Las placas del filtro se secaron a 45 °C durante 1 h. Los fondos de las placas del filtro se sellaron y se añadieron 50 µl/pocillo de Microscint "0", la parte superior de las placas se selló con un Topseal. Después de 90 minutos, las placas se leyeron en un Topcount NXT (tiempo de lectura de 1 minuto por pocillo).

Los datos resultantes se expresaron como un porcentaje de la unión específica (unión específica = unión total – unión no específica). Se representó el % de unión específica frente a la concentración del compuesto de ensayo determinando una CI₅₀ a partir de una curva sigmoidal usando un programa de análisis de datos interno. Los valores CI₅₀ se corrigieron para valores K_i aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff:

ecuación Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + [L]/K_D}$$

en la que CI₅₀ es la concentración de fármaco no marcado que inhibe en un 50 % la unión específica al radioligando. [L] es la concentración de radioligando libre y K_D y K_i son las constantes de disociación del equilibrio del radioligando y el fármaco no marcado respectivamente.

Valoración funcional de la potencia y eficacia agonista usando un ensayo de AMPc de células completas en células CHO que expresan el receptor hβ₂**25 Cultivo celular**

Se conservaron células CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresaban de manera recombinante el receptor β₂ adrenérgico humano en un medio de cultivo compuesto por F12:DMEM (Gibco 21331-020) que contenía suero bovino fetal al 10 % (FBS: Sigma F4135), puromicina 10 µg/ml (Sigma P8833), Geneticina 0,1 mg/ml G418 (Sigma G7034) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513). Las células se mantuvieron en condiciones estériles a 37 °C, en una atmósfera que contenía CO₂ al 5 %.

Protocolo de ensayo del AMPc en hβ₂

Se recogieron células para ensayo cuando alcanzaron el 80/90 % de confluencia usando tripsina al 0,25 % (Sigma T4049) incubada con las células durante 5 minutos a 37 °C en una atmósfera que contenía CO₂ al 5 %. Las células desprendidas se recogieron en un medio de cultivo calentado (composición descrita anteriormente), y se resuspendieron en un medio de ensayo (F12:DMEM (Gibco 21331-020) que contenía suero bovino fetal al 1 % (FBS: Sigma F4135) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513)) dando una concentración celular viable de 0,25 x 10⁶ células/ml. Se añadieron 100 µl de esta suspensión a cada pocillo de una microplaca View-plate (Perkin Elmer 6005181) de 96 pocillos tratada con cultivo tisular y se incubó la placa en una atmósfera que contenía CO₂ al 5 % a 37 °C durante una noche. Al día siguiente, las células se lavaron (Skatron Skanstacker 300, 4 x 200 µl) con medio salino tamponado con fosfato (PBS). Las placas después se secaron dado golpecitos y el medio se sustituyó con PBS 50 µl más isobutimetilxantina 0,5 mM (IBMX) (Sigma I5789) antes de volver a la incubadora durante 30 minutos. El procedimiento de lavado de placa con PBS se repitió, seguido por la adición de 50 µl de PBS más IBMX 0,5 mM y de 50 µl de PBS más DMSO al 2 % y las placas volvieron a la incubadora durante 30 minutos. Los intervalos de concentración de los compuestos de ensayo se prepararon en PBS que contenía DMSO al 2 %. El procedimiento de lavado de placa con PBS se repitió y después se añadieron 50 µl de PBS más IBMX 0,5 mM a las placas del ensayo, seguido por la adición de 50 µl de cada concentración del compuesto de ensayo al pocillo apropiado. Se añadieron 50 µl por pocillo de DMSO al 2 % o Formoterol 200 nM a los pocillos control, dando una concentración de ensayo final de DMSO al 1 % o Formoterol 100 nM. Las placas volvieron a la incubadora durante 30 minutos más. Al final del período de incubación el procedimiento de lavado de placas en PBS se repitió a un tiempo final como se ha descrito anteriormente. Las placas se secaron y se añadieron 30 µl por pocillo de PBS seguido por una mezcla de 40 µl por pocillo de AMPc II ED/Sustrato y una mezcla de 40 µl por pocillo de una mezcla de AMPc II EA-Ab/lisis (DiscoverX 90-034-03). Las placas después se incubaron en la oscuridad durante un mínimo de 4 horas a temperatura ambiente. Las placas se leyeron usando un lector de placa Fusión (protocolo luminiscente, se leyó cada

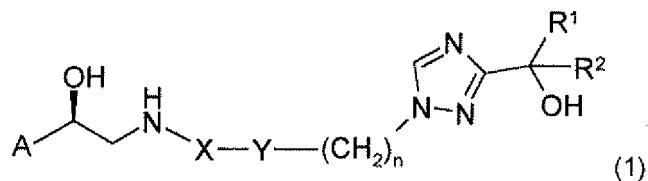
pocillo durante 1 segundo). Se representaron las curvas del efecto de concentración y se determinaron los valores CE_{50} & E_{max} usando un ajuste sigmoideo de 4 parámetros generado usando un programa de análisis de datos interno. El formoterol y el salmeterol se ejecutaron en cada ensayo como referencias convencionales.

5 Se ha descubierto por lo tanto que los compuestos de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención que se han ensayado en los ensayos anteriores muestran actividad agonista para el receptor $h\beta_2$ y actividad antagonista para el receptor hM_3 según se indica en la siguiente tabla:

Ejemplo Número	AMPc con $h\beta_2$ en células CHO CE_{50} (nM)	AMPc con $h\beta_2$ en células CHO E_{max} (%)	Unión de hM_3 en células CHO Ki (nM)
1	14,0	103	0,570
2	21,6	106	0,153
3	20,6	91	0,924
4	13,0	90	0,505
5	116	95	2,49

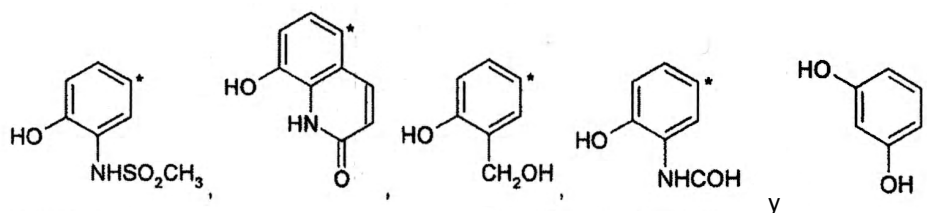
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1),



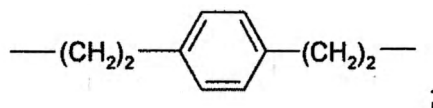
en la que:

5 A está seleccionada entre:

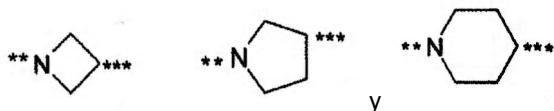


en las que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo;

X es $-(CH_2)_m-$, en el que m es un número entero comprendido entre 7 y 12 inclusive, o es de fórmula:



10 Y está seleccionada entre



en las que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X;

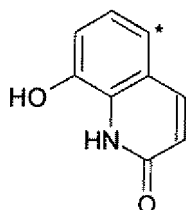
n es 0 o 1;

R¹ está seleccionada entre ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furanilo y tiofenilo; y

15 R² está seleccionada entre fenilo, furanilo y tiofenilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales.

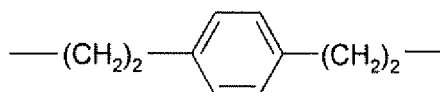
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que A es de fórmula:



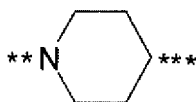
20

en la que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que X es $-(CH_2)_9-$ o es de fórmula:



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho solvato o sal, en el que X es de fórmula:



5 en la que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X.

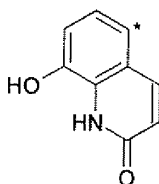
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que R¹ es fenilo o ciclohexilo.

10 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que R² es fenilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que n es 1.

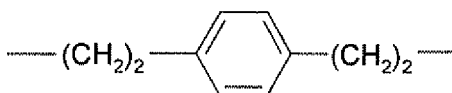
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que:

15 A es de fórmula:

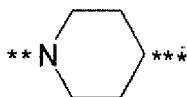


en la que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo;

X es -(CH₂)₉- o es de fórmula:



20 Y es de fórmula:



en la que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X;

n es 1;

R¹ es ciclohexilo o fenilo y R² es fenilo.

25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-[(1R)-2-((9-[4-((3-(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-((9-[4-((3-(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperidin-1-il]nonil)amino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il}etil)fenil]etil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il}etil)fenil]etil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

5 sal succinato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il}etil)fenil]etil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

sal fumarato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il}etil)fenil]etil]amino]-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

10 5-[(1R)-2-((9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il)nonil)amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,

8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-((9-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il)nonil)amino)etil]quinolin-2(1H)-ona, y

8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-[[2-(4-{2-[4-({3[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il}etil)fenil]etil]amino)etil]quinolin-2(1H)-ona.

15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il}etil)fenil]etil]amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona.

20 11. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

12. Un compuesto de fórmula (1) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para usar como un medicamento.

25 13. Un compuesto de fórmula (1) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados del grupo que consiste en:

• asma de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infectiva causada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o viral, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome infantil de respiración sibilante y bronquiolitis;

• broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores y enfisema;

• enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se **caracteriza por** la obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SDRA), empeoramiento de las vías respiratorias consiguiente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada con hipertensión pulmonar;

• bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis estafilocócica o estreptocócica y bronquitis vesicular;

• lesión pulmonar aguda; y

• bronquiectasias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro que está seleccionado del grupo que consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia jaculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia cística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

14. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, con otro u otros agentes terapéuticos seleccionados entre:

- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora (FLAP) de 5-lipoxigenasa;
- (b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄;
- 5 (c) antagonistas de receptores de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3;
- (d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptores α_1 y α_2 para uso descongestionante;
- (e) inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5;
- (f) agonistas del receptor beta 2;
- (g) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos;
- 10 (h) componentes duales activos como agonistas β_2 y antagonistas del receptor muscarínico M3;
- (i) teofilina;
- (j) cromoglicato sódico;
- (k) inhibidores de COX tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 no selectivos como selectivos (AINE);
- (l) antagonistas de los receptores de prostaglandina e inhibidores de prostaglandina sintetasa;
- 15 (m) glucocorticosteroides orales e inhalados;
- (n) agonistas disociados del receptor de corticoides (DAGR);
- (o) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas;
- (p) agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF- α);
- (q) inhibidores de la adhesión molecular incluyendo antagonistas de VLA-4;
- 20 (r) antagonistas del receptor quinina-B₁ y B₂;
- (s) agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina;
- (t) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP);
- (u) antagonistas del receptor de taquiquina NK₁, NK₂ y NK₃;
- (v) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa;
- 25 (w) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b;
- (x) inhibidores de urocinasa;
- (y) compuestos que actúan en los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2;
- (z) moduladores de la ruta NF κ B, tales como inhibidores de IKK;
- 30 (aa) moduladores de rutas de señalización de citocina tales como cinasa MAP p38, cinasa PI3, cinasa JAK, cinasa syk, EGFR o MK-2;
- (bb) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos;
- (cc) agentes, que potencian respuestas a los corticosteroides inhalados;
- (dd) antibióticos y agentes antivirales eficaces frente a microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio;
- 35 (ee) inhibidores de HDAC;
- (ff) antagonistas de CXCR2;
- (gg) antagonistas de integrina;
- (hh) quimiocinas;

(ii) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC);

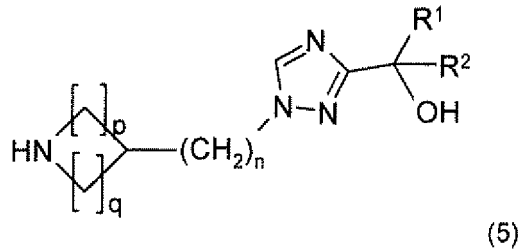
(jj) agonistas de P2Y2 y otros agonistas de receptores de nucleótidos;

(kk) inhibidores de tromboxano; (ll) inhibidores de la síntesis de PGD₂ y receptores PGD₂, (DP1 y DP2/CRT2);

5 (mm) niacina; y

(nn) factores de adhesión incluyendo VLAM, ICAM y ELAM.

15. Un compuesto de fórmula:



10 en la que p y q están seleccionados independientemente entre 1 o 2 y n, R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1.

FIG. 1

