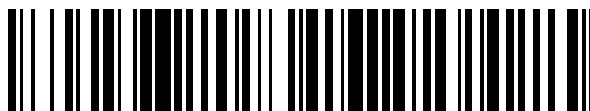


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 155**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/452	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
C07D 211/46	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 211/48	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)
C07D 211/58	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 471/08	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	G01N 33/94	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)		
C07D 453/02	(2006.01)		
A61K 31/445	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2004 E 10173127 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2246345**

54 Título: **Derivados de bifenilo que tienen actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico y actividad antagonista del receptor muscarínico**

30 Prioridad:

14.02.2003 US 447843 P
01.05.2003 US 467035 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.04.2016

73 Titular/es:

THERAVANCE RESPIRATORY COMPANY, LLC
(100.0%)
951 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

MAMMEN, MATHAI;
HUGHES, ADAM;
LEE, TAE WEON;
HUSFELD, CRAIG;
STANGELAND, ERIC;
CHEN, YAN y
DUNHAM, SARAH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 566 155 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 bifenilo que tienen actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico y actividad antagonista del receptor muscarínico

Antecedentes de la invención**5 Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con derivados de bifenilo novedosos que son útiles para el tratamiento de trastornos pulmonares. Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprende dichos derivados de bifenilo.

Estado de la técnica

10 Los trastornos pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se tratan comúnmente con broncodilatadores. Una clase de broncodilatador de uso extendido consiste en agonistas del receptor β_2 adrenérgico (adrenorreceptor), tales como albuterol, formoterol y salmeterol. Estos compuestos se administran generalmente mediante inhalación. Otra clase de broncodilatador consiste en antagonistas del receptor de muscarina (compuestos anticolinérgicos), tales como ipratropio y tiotropio. Estos compuestos también se administran típicamente mediante inhalación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen tanto un agonista de receptor β_2 adrenérgico como un antagonista del receptor muscarínico también se conocen en la técnica para su uso en el tratamiento de los trastornos pulmonares. Por ejemplo, La patente de EE.UU. n.º 6.433.027 desvela composiciones de medicamentos que contienen un antagonista del receptor muscarínico, tal como bromuro de tiotropio, y un agonista del receptor β_2 adrenérgico, tal como fumarato de formoterol.

El documento WO 01//42212 desvela derivados de carbamato que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico.

El documento WO 01//42213 desvela compuestos de urea que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico.

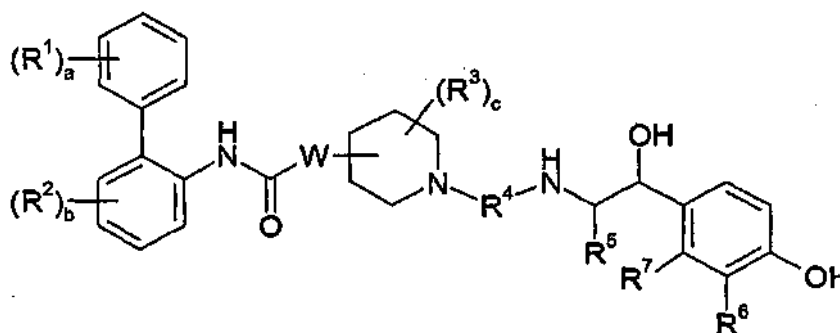
25 Los documentos WO 99/64031 y WO 99/64035 desvelan receptores β_2 adrenérgicos útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades respiratorias tales como asma, bronquitis, y en el tratamiento de lesiones del sistema nervioso y parto prematuro.

Aunque se conocen compuestos que tienen bien actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico o bien actividad antagonista del receptor muscarínico, no se ha desvelado previamente ningún compuesto que tenga tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico. Los compuestos que poseen tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico son muy deseables, ya que dichos compuestos bifuncionales proporcionarían broncodilatación a través de dos modos de acción independientes, al tiempo que tienen una farmacocinética molecular única.

Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona derivados de bifenilo novedosos que son útiles para el tratamiento de trastornos pulmonares. Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen actividad tanto agonista del receptor β_2 adrenérgico como antagonista del receptor muscarínico.

Por consiguiente, en uno de sus aspectos de composición, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula I:



I

40 en la que:

a es 0 o un número entero de 1 a 3;

cada R¹ es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alqueniilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, halo, -OR^{1a}, -C(O)OR^{1b}, -SR^{1c}, -S(O)R^{1d}, -S(O)₂R^{1e} y NR^{1f}R^{1g};

cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f} y R^{1g} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o fenil-alquilo (C₁₋₄);

5 b es 0 o un número entero de 1 a 3;

cada R² es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alqueniilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, halo, -OR^{2a}, -C(O)OR^{2b}, -SR^{2c}, -S(O)R^{2d}, -S(O)₂R^{2e} y -NR^{2f}R^{2g};

cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f} y R^{2g} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o fenil-alquilo (C₁₋₄);

W se une en la posición 3 o 4 con respecto al átomo de nitrógeno en el anillo piperidina y representa O o NW^a;

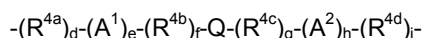
10 W^a es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

c es 0 o un número entero de 1 a 4;

cada R³ es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alqueniilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, halo, -OR^{3a}, -C(O)OR^{3b}, -SR^{3c}, -S(O)R^{3d}, -S(O)₂R^{3e} y -NR^{3f}R^{3g}; o dos grupos R³ se unen para formar alquileno (C₁₋₃), alqueniilo (C₂₋₃) o oxiran-2,3-diilo;

15 cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} y R^{3g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:



en la que

d, e, f, g, h e i son seleccionados cada uno independientemente entre 0 y 1;

20 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son seleccionados cada uno independientemente entre alquileno (C₁₋₁₀), alqueniilo (C₂₋₁₀) y alquinileno (C₂₋₁₀), en la que cada grupo alquileno, alqueniilo o alquinileno está sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxilo, fenilo y fenil-alquilo (C₁₋₄);

A¹ y A² son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquileno (C₃₋₇), arileno (C₆₋₁₀), -O-arileno (C₆₋₁₀), arilen (C₆₋₁₀)-O-, heteroarileno (C₂₋₉), -O-heteroarileno (C₂₋₉), heteroarileno (C₂₋₉)-O- y heterociclono (C₃₋₆), en el que

25 cada cicloalquileno está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterociclono está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo (C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄); carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado entre un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-, -N(Q^c)S(O)₂-, -S(O)₂N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -N(Q^g)S(O)₂N(Q^h)-, -OC(O)N(Qⁱ)-, -N(Q^j)C(O)O- y -N(Q^k);

30 Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), A³ y alquilen (C₁₋₄)-A⁴, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y alcoxi (C₁₋₄); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al que están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4 a 6 miembros;

35 A³ y A⁴ son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₆₋₁₀), heteroarilo (C₂₋₉) y heterociclilo (C₃₋₆), en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄);

con la condición de que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que R⁴ se une, esté en el intervalo de 4 a 16;

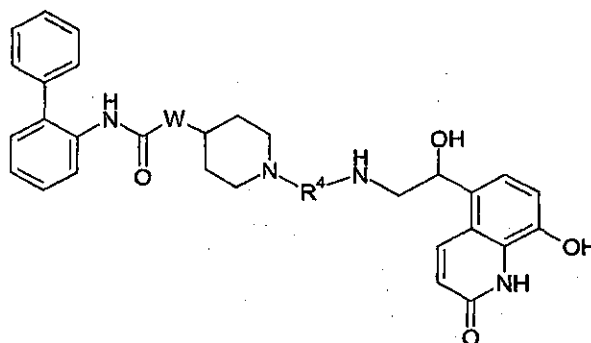
40 R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R⁶ es -NR^{6a}CR^{6b}(O) o -CR^{6c}CR^{6d}OR^{6e} y R⁷ es hidrógeno; o R⁶ y R⁷ forman juntos -NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-, -CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-, -NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R⁷ⁱ-CR^{7j}R^{7k}- o -CR^{7l}R^{7m}-CR⁷ⁿR^{7o}-C(O)-NR^{7p}-;

45 cada uno de R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} y R^{6e} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R⁷ⁱ, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R⁷ⁿ, R^{7o} y R^{7p} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula II:



II

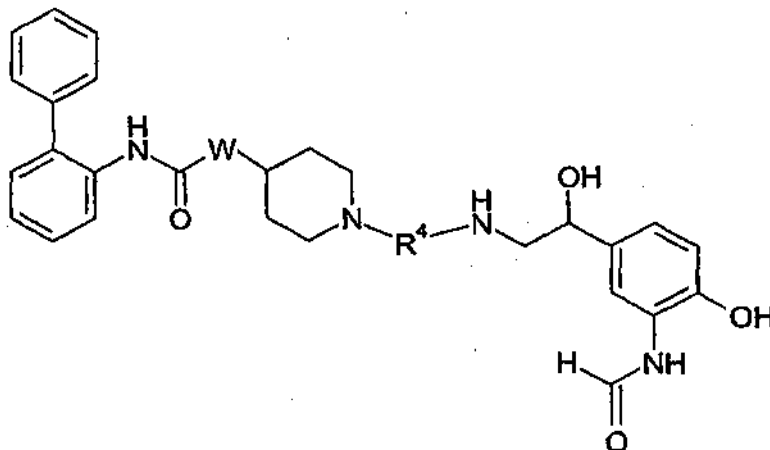
en la que

R⁴ es como se define en el presente documento (incluyendo cualquier realización específica o preferida);

W representa O o NH;

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Aún en otro de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula III:



III

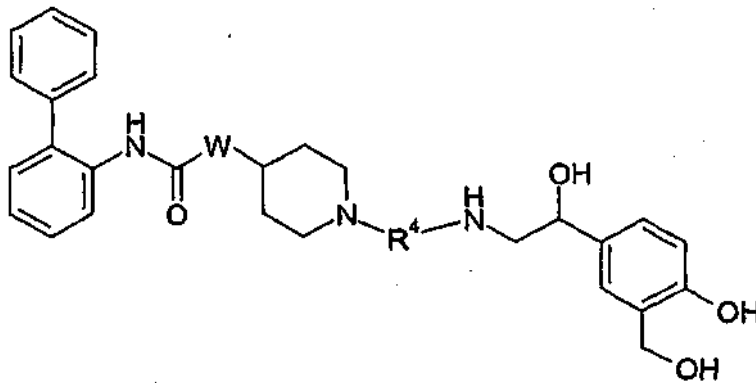
en la que

R⁴ es como se define en el presente documento (incluyendo cualquier realización específica o preferida);

W representa O o NH;

10 o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía en otro de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula IV:



IV

en la que

R⁴ es como se define en el presente documento (incluyendo cualquier realización específica o preferida);

15 W representa O o NH;

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro de los aspectos de su composición, esta invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o a una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichas composiciones farmacéuticas pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos. Por consiguiente, en una realización, esta invención se dirige a dicha una composición farmacéutica tal en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio esteroideo, tal como un corticosteroide.

Los compuestos de esta invención poseen tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I son útiles para el tratamiento de trastornos pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Por consiguiente, en uno de sus aspectos del procedimiento, esta invención se dirige a los compuestos de fórmula (I)

útiles en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno pulmonar, esta invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o a una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Además, en otro de sus aspectos del procedimiento, esta invención se dirige a los compuestos de fórmula (I) útiles en un procedimiento para proporcionar broncodilatación en un paciente, comprendiendo el procedimiento la administración a un paciente que requiere broncodilatación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Se describe también un procedimiento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma, esta invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o a una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Dado que los compuestos de esta invención poseen tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico, dichos compuestos también son útiles como herramientas de investigación. Por consiguiente, aún en otro de sus aspectos del procedimiento, esta invención se dirige a un procedimiento de un compuesto de fórmula I o a una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como herramienta de investigación para el estudio de un sistema o muestra biológicos, o para el descubrimiento de nuevos compuestos químicos que tengan tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico.

20 Se desvelan procedimientos e intermediarios innovadores útiles para preparar compuestos de fórmula I o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por consiguiente, en otro de sus aspectos del procedimiento, se describe un procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula I, comprendiendo el procedimiento:

- 25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **1** o de una sal del mismo, con un compuesto de fórmula **2**;
 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **3** o de una sal del mismo, con un compuesto de fórmula **4**;
 (c) acoplar un compuesto de fórmula **5** con un compuesto de fórmula **6**;
 (d) para un compuesto de fórmula **1** en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula **3** con un compuesto de fórmula **7** o un hidrato del mismo, en presencia de un agente reductor;
 30 (e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **1** con un compuesto de fórmula **8** o un hidrato del mismo, en presencia de un agente reductor;
 (f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **9**, con un compuesto de fórmula **10**; o
 (g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **11** o un hidrato del mismo, con un compuesto de la fórmula **10**, en presencia de un agente reductor;

35 y después, eliminar cualquiera de los grupos protectores para formar un compuesto de fórmula I; en el que los compuestos de fórmula **1-11** sean como se define en él.

En una realización, el procedimiento anterior comprende además la etapa de formación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

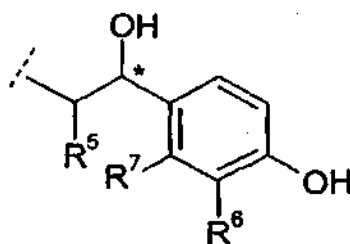
Esta invención se también se dirige al uso de un compuesto de fórmula I o a una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia o como medicamento.

40 Además, esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o a una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento; especialmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno pulmonar.

Descripción detallada de la invención

45 En uno de aspectos de composición, esta invención está dirigida a derivados de bifenilo nuevos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos o estereoisómeros de los mismos. Estos compuestos contienen uno o más centros quirales y por lo tanto, esta invención está dirigida a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (es decir, enantiómeros o diastereómeros); mezclas de estereoisómeros enriquecidos y similares a menos que se indique otra cosa. Cuando un estereoisómero particular se muestra o nombra en el presente documento, se entenderá por los expertos en la materia que cantidades menores de otros estereoisómeros pueden presentarse en las composiciones de esta invención a menos que se indique otra cosa, con la condición de que la utilidad de la composición no se elimina en su totalidad por la presencia de tales otros isómeros.

50 En particular, los compuestos de fórmula I contiene un centro quiral en el átomo de carbono indicado por el símbolo * en la siguiente fórmula:



En una realización de esta invención, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*R*). En esta realización, se prefiere para los compuestos de fórmula I tener la configuración (*R*) en el átomo de carbono identificado por el * o enriquecerse en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*R*) en este átomo de carbono. En otra realización de esta invención, el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*S*). En esta realización, se prefiere para los compuestos de fórmula I tener la configuración (*S*) en el átomo de carbono identificado por el símbolo * o enriquecerse en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (*S*) en este átomo de carbono. En algunos casos, para optimizar la actividad agonista adrenérgico β_2 de los compuestos de esta invención, se prefiere que el átomo de carbono identificado por el símbolo * tiene la configuración (*R*).

5 Los compuestos de fórmula I también contienen diversos grupos básicos (por ejemplo, grupos amino) y por lo tanto, los compuestos de fórmula I pueden existir como la base libre o en diversas formas de sal. Todas estas formas de sales se incluyen dentro del alcance de esta invención. Además, se incluyen solvatos de compuestos de fórmula I o sales de los mismos dentro del alcance de esta invención.

10 Adicionalmente, en los que sea aplicable, se incluyen todos los isómeros *cis-trans* o *E/Z* (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas de los compuestos de fórmula I dentro del alcance de esta invención a menos que se indique otra cosa.

15 La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los compuestos de esta invención e intermedios de los mismos generalmente, se obtienen usando el software disponible en el mercado AutoNom (MDL, San Leandro, California). Normalmente, los compuestos de fórmula I en la que W es O se han nombrado como derivados de éster de ácido bifenil-2-ilcarbámico; y los compuestos de fórmula I en la que W es NW^a se han nombrado como derivados de urea.

Realizaciones representativas

20 Los siguientes sustituyentes y valores están destinados para proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de esta invención. Estos valores representativos se destinan a definir e ilustrar adicionalmente a tales aspectos y realizaciones. A este respecto, se prefiere la representación que un valor particular o sustituyente, no pretende en modo alguno excluir otros valores o sustituyentes de esta invención a menos que se indique específicamente.

En realizaciones particulares de los compuestos de fórmula I, a y d son independientemente 0, 1 o 2; que incluyen 0 o 1. En una realización, ambos a y b son 0.

30 Cuando está presente, cada R^1 puede estar en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 del anillo fenilo al que se une. En una realización, cada R^1 es seleccionado independientemente entre alquilo (C_{1-4}), halo, $-OR^{1a}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$; tal como metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y similares. Los valores particulares para R^1 son flúor o cloro.

35 Cuando está presente, cada R^2 puede estar en la posición 3, 4, 5 o 6 en el anillo fenileno al que se une (en el que el átomo de carbono en el anillo fenileno unido al átomo de nitrógeno está en la posición 1). En una realización, cada R^2 es seleccionado independientemente entre alquilo (C_{1-4}), halo, $-OR^{2a}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$; tal como metilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y similares. Los valores particulares para R^2 son flúor o cloro.

40 Cada R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} y R^{1g} y R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} y R^{2g} como se usan en R^1 y R^2 , respectivamente, es independientemente hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o fenil-alquilo (C_{1-4}); tal como hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo o bencilo. En una realización, estos grupos son independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}). En otra realización, estos grupos son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

En una realización de esta invención, W es O. En otra realización, W es NW^a .

45 Generalmente, se ha encontrado que los compuestos en los que W representa O exhiben particularmente afinidad alta para muscarínicos y receptores adrenérgicos β_2 . Por consiguiente, en una realización particular de esta invención, W preferentemente representa O.

Cuando se refiere a W, puede hacerse una mención particular de compuestos en los que W se une al anillo de piperidina en la posición 4 con respecto al átomo de nitrógeno del anillo de piperidina.

Cuando W es NW^a, W^a es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); tal como hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. En una realización, W^a es hidrógeno o alquilo (C₁₋₃). En otra realización, W^a es hidrógeno, metilo o etilo; tal como hidrógeno o metilo. En otra realización más, W^a es hidrógeno y NW^a es NH.

5 En una realización particular de los compuestos de fórmula I, c es 0, 1 o 2; que incluyen 0 o 1. En una realización, c es 0.

10 En una realización, cada R³ está en la posición 3, 4 o 5 en el anillo de piperidina (en el que el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina está en la posición 1). En otra realización, R³ está en la posición 4 en el anillo de piperidina. En un aspecto particular de estas realizaciones, cada R³ es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄); tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *n*-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. En otro aspecto, cada R³ es independientemente metilo o etilo.

15 En otra realización, R³ está en la posición 1 del anillo de piperidina, es decir, en el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina, que por lo tanto forma una sal de amina cuaternaria. En un aspecto particular de esta realización, cada R³ es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄); tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. En otro aspecto, cada R³ es independientemente metilo o etilo.

20 En otra realización más, dos grupos R³ se juntan para formar un grupo alquileo (C₁₋₃) o alquilenilo (C₂₋₃). Por ejemplo, dos grupos R³ en las posiciones 2 y 6 en el anillo de piperidina pueden juntarse para formar un puente de etileno (es decir, el anillo de piperidina y los grupos R³ forman un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano); o dos grupos R³ en las posiciones 1 y 4 en el anillo de piperidina pueden juntarse para formar un puente de etileno (es decir, el anillo de piperidina y los grupos R³ forman un anillo 1-azabicyclo[2.2.2]octano). En esta realización, también pueden presentarse otros grupos R³ como se definen en el presente documento.

Todavía en otra realización, dos grupos R³ se juntan para formar un grupo oxiran-2,3-diilo. Por ejemplo, dos grupos R³ en las posiciones 2 y 6 en el anillo de piperidina pueden juntarse para formar un anillo 3-oxatriciclo[3.3.1.0^{2,4}]nonano). En esta realización, también pueden presentarse otros grupos R³ como se definen en el presente documento.

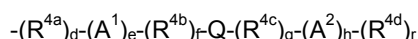
25 Cada R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} y R^{3g} como se usan en R³ es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); tales como hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. En una realización, estos grupos son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃). En otra realización, estos grupos son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

30 En una realización de los compuestos de fórmula I, R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); tales como hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. En otra realización, cada R⁵ es independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En una realización particular, R⁵ es hidrógeno.

35 En una realización de esta invención, R⁶ es -NR^{6a}CR^{6b}(O) y R⁷ es hidrógeno, en la que cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄), tales como hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. En una realización, estos grupos son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃). En otra realización, estos grupos son independientemente hidrógeno, metilo o etilo. Un valor particular para R⁶ en esta realización es -NHCHO.

40 En otra realización, R⁶ y R⁷ forman juntos -NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-, -CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-, -NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R⁷ⁱ-CR^{7j}R^{7k}-o -CR^{7l}R^{7m}-CR⁷ⁿR^{7o}-C(O)-NR^{7p}-; en la que cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R⁷ⁱ, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R⁷ⁿ, R^{7o} y R^{7p} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); tales como hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo. En una realización, estos grupos son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃). En otra realización, estos grupos son independientemente hidrógeno, metilo o etilo. Los valores particulares para R⁶ y R⁷ en esta realización are R⁶ y R⁷ forman juntos -NHC(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-NH-, -CH₂-CH₂-C(O)NH- o -NHC(O)-CH₂-CH₂-; incluyendo en las que R⁶ y R⁷ forman juntos -NHC(O)-CH=CH- o -CH=CH-C(O)-NH-; y en particular, en las que R⁶ y R⁷ forman juntos -NHC(O)-CH=CH- (es decir, el átomo de nitrógeno se une a R⁶ y el átomo de carbono se une a R⁷ para formar, junto con el anillo de hidroxifenilo al que R⁶ y R⁷ se unen, un grupo 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo).

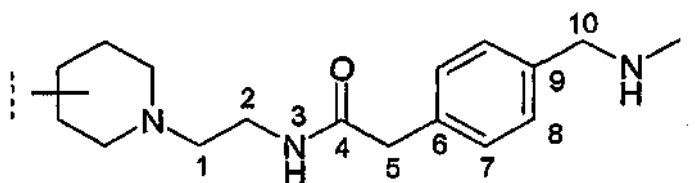
45 En los compuestos de fórmula I, R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:



50 en la que R^{4a}, A¹, R^{4b}, Q, R^{4c}, A², R^{4d}, d, e, f, g h e i son como se definen en el presente documento. En el compuesto de esta invención, los valores de cada uno de los componentes R^{4b}, A¹, R^{4b}, Q, R^{4c}, A² y R^{4d} se seleccionan, tal que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que R⁴ se une, está en el intervalo de 4 a 16, (específicamente, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 3, 14, 15 o 16); que incluye 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14; tal como 8, 9, 10 o 11; o 9 o 10. Cuando son seleccionados valores para cada variable en R⁴, se apreciará por los expertos en la materia que los valores deben seleccionarse de tal manera que se forma un grupo químicamente estable.

55 Al determinar el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que R⁴ se une, cada átomo contiguo de la cadena se cuenta partiendo consecutivamente del primer átomo en el grupo R⁴

- adyacente al nitrógeno del anillo de piperidina final con el último átomo en el grupo R⁴ adyacente al nitrógeno del grupo aminohidroxietilo. Donde son posibles dos o más cadenas, la cadena más corta se usa para determinar el número de átomos contiguos. Como se muestra a continuación, por ejemplo, cuando R⁴ es -(CH₂)₂-NHC(O)-CH₂-(fen-1,4-ileno)-CH₂-, hay 10 átomos contiguos en la cadena más corta contados partiendo consecutivamente del primer átomo en el grupo R⁴ adyacente al nitrógeno del anillo de piperidina final con el último átomo en el grupo R⁴ adyacente al nitrógeno del grupo aminohidroxietilo como se muestra a continuación:



- En una realización de R⁴, R^{4a} es seleccionado entre alquileo (C₁₋₁₀), alquenileno (C₂₋₁₀) y alquinileno (C₂₋₁₀), en la que el grupo alquileo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), hidroxi y fenilo. Los ejemplos representativos de valores particulares para R^{4a} son -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉-, -(CH₂)₁₀-, -(CH₂)CH(CH₃)-, -(CH₂)C(CH₃)₂- y -(CH₂)₂C(fenil)₂-. En otro aspecto, R^{4a} es -(CH₂)C(=CH₂)-

En una realización, d es 1.

- En una realización, A¹ es un grupo cicloalquileo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido; que incluye un grupo ciclohexileno, tal como ciclohex-1,4-ileno y ciclohex-1,3-ileno; y un grupo ciclopentileno, tal como ciclopent-1,3-ileno.

En otra realización, A¹ es un grupo arileno (C₆₋₁₀) opcionalmente sustituido, que incluye un grupo fenileno, tal como fen-1,4-ileno, fen-1,3-ileno y fen-1,2-ileno; y un grupo naftileno, tal como naft-1,4-ileno y naft-1,5-ileno.

- En otra realización más, A¹ es un grupo heteroarileno (C₂₋₉) opcionalmente sustituido, que incluye un grupo piridileno, tal como pirid-1,4-ileno; un grupo furileno, tal como fur-2,5-ileno y fur-2,4-ileno; un grupo tienileno, tal como tien-2,5-ileno y tien-2,4-ileno; y un pirrolileno, tal como pirrol-2,5-ileno y pirrol-2,4-ileno.

Todavía en otra realización, A¹ es un grupo heterociclono (C₃₋₆) opcionalmente sustituido, que incluye un grupo piperidinileno, tal como piperidin-1,4-ileno; y un grupo pirrolidinileno, tal como pirrolidin-2,5-ileno.

En una realización particular, A¹ es un fenileno, tienileno, ciclopentileno, ciclohexileno o piperidinileno opcionalmente sustituido.

- En una realización, e es 0.

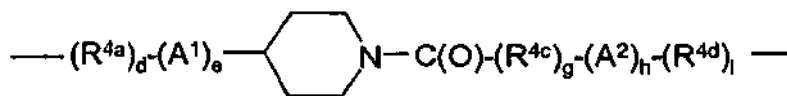
En una realización particular, R^{4b} es alquileo (C₁₋₅). Los ejemplos representativos de valores particulares para R^{4b} son -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-; que incluyen metileno, etileno y propileno.

En una realización, f es 0.

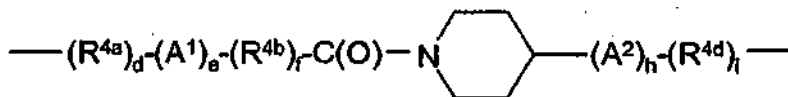
- En una realización particular, Q es seleccionado entre un enlace, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-, -N(Q^c)S(O)₂-, -S(O)₂N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -OC(O)N(Q^g)-, -N(Q^h)C(O)O- o -N(Q^k); tal como en la que Q es un enlace, -N(Q^a)C(O)- o -C(O)N(Q^b)-. Los ejemplos representativos de valores particulares para Q son un enlace, O, NH-, -C(O)NH-, -C(O)N(CH₃)-, -NHC(O)-, -N(CH₃)C(O)-, -S(O)₂NH-, -S(O)₂N(CH₃)-, -NHS(O)₂-, -N(CH₃)S(O)₂- y -NHC(O)NH-. Otro ejemplo de un valor para Q, junto con R^{4c}, es -C(O)(piperidin-1,4-ileno).

- En una realización, Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁₋₆), en la que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre flúor, hidroxi y alcoxi (C₁₋₄). Por ejemplo, Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, y alquilo (C₁₋₃), que incluyen hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Un ejemplo de un valor para cada uno de Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k es hidrógeno.

- En otra realización, Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al que se unen, forman un grupo de azacicloalquileo de 4 a 6 miembros. Por ejemplo, Q^a y Q^b junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al que se unen, forman un grupo piperidin-4-ileno. A modo de ilustración, cuando Q representa -N(Q^a)C(O)- y Q^a junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} al que se une, forman un grupo piperidin-4-ileno, R⁴ es un grupo de fórmula:



De forma análoga, cuando Q representa -C(O)N(Q^b)- y Q^b junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4c} al que se une, forma un grupo piperidin-4-ileno, R⁴ es un grupo de fórmula:



5 En una realización particular, R^{4c} es alquileo (C₁₋₅). Los ejemplos representativos de valores particulares para R^{4c} son -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-; que incluyen metileno, etileno y propileno.

En una realización, A² es un grupo cicloalquileo (C₃₋₇) opcionalmente sustituido; que incluye un grupo ciclohexileno, tal como ciclohex-1,4-ileno y ciclohex-1,3-ileno; y un grupo ciclopentileno, tal como ciclopent-1,3-ileno.

10 En otra realización, A² es un grupo arileno (C₆₋₁₀) opcionalmente sustituido, que incluye un grupo fenileno, tal como fen-1,4-ileno, fen-1,3-ileno y fen-1,2-ileno; y un naftileno, tal como naft-1,4-ileno y naft-1,5-ileno.

En otra realización más, A² es un grupo heteroarileno (C₂₋₉) opcionalmente sustituido, que incluye un grupo piridileno, tal como pirid-1,4-ileno; un grupo furileno, tal como fur-2,5-ileno y fur-2,4-ileno; un grupo tienileno, tal como tien-2,5-ileno y tien-2,4-ileno; y un pirrolileno, tal como pirrol-2,5-ileno y pirrol-2,4-ileno.

15 Todavía en otra realización, A² es un grupo heterociclono (C₃₋₆) opcionalmente sustituido, que incluye un grupo piperidinileno, tal como piperidin-1,4-ileno; y un grupo pirrolidinileno, tal como pirrolidin-2,5-ileno.

En una realización particular, A² está opcionalmente sustituido fenileno, tienileno, ciclopentileno, ciclohexileno o piperidinileno.

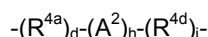
20 A modo de ilustración, ya sea A¹ o A² o ambos pueden ser fenileno, tal como fen-1,4-ileno o fen-1,3-ileno, en el que el grupo fenileno está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo (C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi. Los ejemplos representativos incluyen fen-1,3-ileno, fen-1,4-ileno, 4-clorofen-1,3-ileno, 6-clorofen-1,3-ileno, 4-metilfen-1,3-ileno, 2-fluorofen-1,4-ileno, 2-clorofen-1,4-ileno, 2-bromofen-1,4-ileno, 2-yodofen-1,4-ileno, 2-metilfen-1,4-ileno, 2-metoxifen-1,4-ileno, 2-trifluorometoxifen-1,4-ileno, 3-nitrofen-1,4-ileno, 3-clorofen-1,4-ileno, 2,5-difluorofen-1,4-ileno, 2,6-diclorofen-1,4-ileno, 2,6-diyodofen-1,4-ileno, 2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno, 2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno, 2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno.

25 Como alternativa, A¹ o A² o ambos pueden ser ciclopentileno o ciclohexileno; en el que el grupo ciclopentileno o ciclohexileno está sin sustituir o sustituido con alquilo (C₁₋₄). Los ejemplos representativos incluyen *cis*-ciclopent-1,3-ileno, *trans*-ciclopent-1,3-ileno, *cis*-ciclohex-1,4-ileno y *trans*-ciclohex-1,4-ileno. A¹ o A² o ambos también pueden ser tienileno o piperidinileno opcionalmente sustituido, por ejemplo, tien-2,5-ileno o piperidin-1,4-ileno.

30 En una realización, R^{4d} es seleccionado entre alquileo (C₁₋₁₀), alquilenilo (C₂₋₁₀) y alquinileno (C₂₋₁₀) en el que el alquileo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), hidroxilo y fenilo. Los ejemplos representativos de valores particulares para R^{4d} son -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉-, -(CH₂)₁₀- y -(CH₂)CH(CH₃)-(CH₂)-C(CH₃)₂-(CH₂)₂-.

35 En una realización particular, R⁴ es un grupo divalente de la fórmula: -(R^{4a})_d- en la que R^{4a} es alquileo (C₄₋₁₀). En un aspecto de esta realización, R⁴ es un grupo divalente de la fórmula: -(CH₂)_j- en la que j es 8, 9 o 10. Ejemplos de valores particulares para R⁴ en esta realización son -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉, y -(CH₂)₁₀-; que incluyen -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉, y -(CH₂)₁₀-.

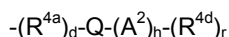
En otra realización particular, R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:



40 en la que R^{4a} es alquileo (C₁₋₁₀), tal como -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-; A² es arileno (C₆₋₁₀), tal como fen-1,4-ileno o fen-1,3-ileno, o heteroarileno (C₂₋₉), tal como tien-2,5-ileno o tien-2,4-ileno; y R^{4d} es alquileo (C₁₋₁₀), tal como -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-. Ejemplos de valores particulares para R⁴ en esta realización son -(CH₂)-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)-, -(CH₂)-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂-; -(CH₂)-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-; -(CH₂)₂-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)-; -(CH₂)₂-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂-; -(CH₂)₂-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-; -(CH₂)₃-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)-; -(CH₂)₃-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂-; -(CH₂)₃-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-; -(CH₂)₄-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)-; -(CH₂)₄-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂- y -(CH₂)₄-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-.

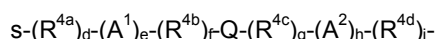
45

Aún en otra realización particular, R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:

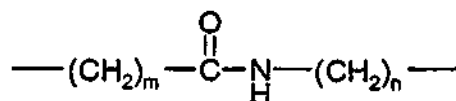


5 en la que Q es -O- o -N(Q^k); Q^k es hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), tal como metilo o etilo; R^{4a} es alquileo (C₁₋₁₀), tal como -(CH₂)₁-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-; A² es arileno (C₆₋₁₀), tal como fen-1,4-ileno o fen-1,3-ileno, o heteroarileno (C₂₋₉), tal como tien-2,5-ileno o tien-2,4-ileno; y R^{4d} es alquileo (C₁₋₁₀), tal como -(CH₂)₁-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-. Ejemplos de valores particulares para R⁴ en esta realización son -(CH₂)₂-O-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₁-; -(CH₂)₂-O-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂-; -(CH₂)₂-O-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-; -(CH₂)₃-O-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₁-; -(CH₂)₃-O-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂-; -(CH₂)₃-O-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-; -(CH₂)₂-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₁-; -(CH₂)₂-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂-; -(CH₂)₂-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-; -(CH₂)₃-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₁-; -(CH₂)₃-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₂- y -(CH₂)₃-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH₂)₃-.

Aún en otra realización particular, R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:

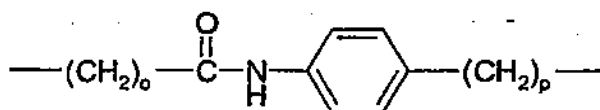


en la que Q es -N(Q^a)C(O)- o -C(O)N(Q^b)-. Un valor particular para R⁴ en esta realización es la fórmula:



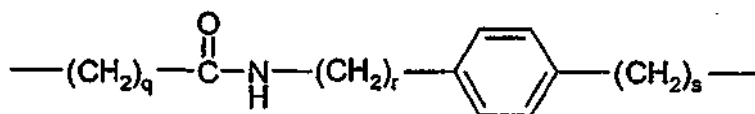
15 en la que m es un número entero de 2 a 10; y n es un número entero de 2 a 10; con la condición de que m + n sea un número entero de 4 a 12. En esta fórmula para R⁴, d y g son 1 y e, f, h e i son 0; y R^{4a} es -(CH₂)_m-, R^{4c} es -(CH₂)_n- y Q es -C(O)NH-. Los valores particulares para m son 2 o 3; y para n, 4, 5 o 6.

Otro valor particular para R⁴ es la fórmula:



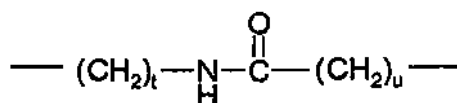
20 en la que o es un número entero de 2 a 7; y p es un número entero de 1 a 6; con la condición de que o + p sea un número entero de 3 a 8. En esta fórmula para R⁴, d, h e i son 1 y e, f y g son 0; y R^{4a} es -(CH₂)_o-, A² es fen-1,4-ileno, R^{4d} es -(CH₂)_p- y Q es -C(O)NH-. Los valores particulares para o son 2 o 3; y para p, 1 o 2. En esta realización, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento para A².

Otro valor particular para R⁴ es la fórmula:



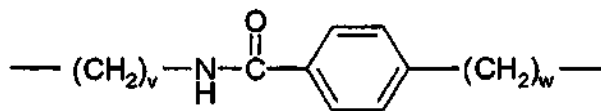
25 en la que q es un número entero de 2 a 6; r es un número entero de 1 a 5; y s es un número entero de 1 a 5; con la condición de que q + r + s sea un número entero de 4 a 8. En esta fórmula para R⁴, d, g, h e i son 1 y e y f son 0; y R^{4a} es -(CH₂)_q-, R^{4c} es -(CH₂)_r-, A² es 1,4-fenileno, R^{4d} es -(CH₂)_s- y Q es -C(O)NH-. Los valores particulares para q son 2 o 3; para r, 1 o 2; y para s, 1 o 2. En esta realización, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento para A².

Otro valor particular para R⁴ es la fórmula:



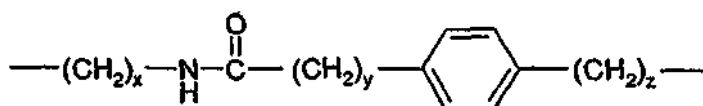
35 en la que t es un número entero de 2 a 10; y u es un número entero de 2 a 10; con la condición de que t + u sea un número entero de 4 a 12. En esta fórmula para R⁴, d y g son 1 y e, f, h e i son 0; y R^{4a} es -(CH₂)_t-, R^{4c} es -(CH₂)_u- y Q es -NHC(O)-. Los valores particulares para t son 2 o 3; y para u, 4, 5 o 6.

Otro valor particular para R⁴ es la fórmula:



5 en la que v es un número entero de 2 a 7; y w es un número entero de 1 a 6; con la condición de que v + w sea un número entero de 3 a 8. En esta fórmula para R⁴, d, h e i son 1 y e, f y g son 0; y R^{4a} es -(CH₂)_v-, A² es 1,4-fenileno, R^{4d} es -(CH₂)_w- y Q es NHC(O)-. Los valores particulares para v son 2 o 3; y para w, 1 o 2. En esta realización, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento para A².

Otro valor particular para R⁴ es la fórmula:



10 en la que x es un número entero de 2 a 6; y es un número entero de 1 a 5; y z es un número entero de 1 a 5; con la condición de que x + y + z sea un número entero de 4 a 8. En esta fórmula para R⁴, d, g, h e i son 1 y e y f son 0; y R^{4a} es -(CH₂)_x-, R^{4c} es -(CH₂)_y-, A² es 1,4-fenileno, R^{4a} es -(CH₂)_z- y Q es -NHC(O)-. Los valores particulares para x son 2 o 3; para y, 1 o 2; y para z, 1 o 2. En esta realización, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento para A².

A modo de ilustración adicional, R⁴ puede seleccionarse entre:

- 15 -(CH₂)₇-;
 -(CH₂)₈-;
 -(CH₂)₉-;
 -(CH₂)₁₀-;
 -(CH₂)₁₁-;
- 20 -(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NH(CH₂)₅-;
- 25 -(CH₂)₃NHC(O)NH(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(ciclohex-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(ciclopent-1,3-ileno)-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-(CH₂)₂C(O)](piperidin-4-il)(CH₂)₂-;
- 30 -(CH₂)₂NHC(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-;
 -(CH₂)₂NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-(CH₂)₂NHC(O)](piperidin-4-il)(CH₂)₂-;
- 35 -CH₂(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(pirid-2,6-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
- 40 -(CH₂)₂NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH₃)-(isómero (S));
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH₃)-(isómero (R));
- 45 2-[(S)-(-CH₂-)](pirrolidin-1-il)C(O)(CH₂)₄-;
 2-[(S)-(-CH₂-)](pirrolidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(4-clorofen-1,3-ileno)CH₂-;
 -CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂-;
- 50 -(CH₂)₂C(O)NH(4-metilfen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(6-clorofen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-clorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2,6-diclorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NHCH₂(fen-1,3-ileno)CH₂-;

- 4-[-CH₂-](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)N(CH₂CH₃)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 1-[-(CH₂)₂NHC(O)](piperidin-4-il)-;
 5 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(3-nitrofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)-;
 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)-;
 5-[-(CH₂)₂NHC(O)](pirid-2-il)CH₂-;
 10 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃(tien-2,5-ileno)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -CH₂(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)(CH₂)₂-;
 15 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(3-clorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-(CF₃O)-fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂S(O)₂NH(CH₂)₅-;
 20 -CH₂(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₅-;
 25 -(CH₂)₂N(CH₃)S(O)₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-bromofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)(CH₂)₃-;
 30 -(CH₂)₂C(O)NH(2-metoxifen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₅NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH(CH₃)CH₂-;
 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 35 -(CH₂)₂C(O)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2,5-difluorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-CH₂(pirid-2,6-ileno)CH₂](piperidin-4-il)CH₂-;
 40 -(CH₂)₃NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂NH(naft-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 1-[-(CH₂)₃](piperidin-4-il)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 45 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)NHC(O)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 2-[-(CH₂)₂](benzoimidazol-5-il)CH₂-;
 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH₂)₄-;
 50 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH₂)₅-;
 4-[-(CH₂)₂](pipendin-1-il)C(O)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 55 -(CH₂)₂C(O)NH(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](pipendin-1-il)C(O)(CH₂)₃-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(CH₂)₄-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 60 -(CH₂)₂NHC(O)NHCH₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH₂-;
 1-[-(CH₂)₃O(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂](piperidin-4-il)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(fen-1,3-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 65 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;

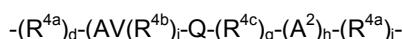
- (CH₂)₂N(CH₃)C(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂O(fen-1,4-ileno)O(CH₂)₂-;
 5 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 10 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)CH₂O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 15 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 20 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₃O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -CH₂CH(OH)CH₂NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 25 -(CH₂)₄NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂NHC(O)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂NHC(O)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NCH₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅-;
 30 -(CH₂)₂O(fen-1,3-ileno)O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂O(fen-1,2-ileno)O(CH₂)₂-;
 -CH₂(fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₆-;
 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)(CH₂)₃-;
 35 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₄(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃(furano-2,5-ileno)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 40 -(CH₂)₃(fen-1,3-ileno)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₃(tetrahidrofurano-2,5-ileno)(CH₂)₃-; y
 -(CH₂)₂O(fen-1,4-ileno)C(O)(CH₂)₂-

Agrupaciones subgenéricas representativas

45 Las siguientes fórmulas y agrupaciones subgenéricas están destinadas para proporcionar ejemplos representativos de diversos aspectos y realizaciones de esta invención.

Un grupo particular de compuestos de fórmula I son los descritos en la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/447.843, publicada el 14 de febrero de 2003. Este grupo incluye compuestos de fórmula I; en la que:

- a es 0 o un número entero de 1 a 3;
 cada R¹ es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆),
 50 ciano, halo, -OR^{1a}, -C(O)OR^{1b}, SR^{1c}, -S(O)R^{1d}, -S(O)₂R^{1e} y NR^{1f}R^{1g};
 cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f} y R^{1g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 b es 0 o un número entero de 1 a 3;
 cada R² es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆),
 55 ciano, halo, -OR^{2a}, -C(O)OR^{2b}, SR^{2c}, -S(O)R^{2d}, -S(O)₂R^{2e} y -NR^{2f}R^{2g};
 cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f} y R^{2g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 W se une en la posición 3 o 4 con respecto al átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina y representa O o NW^a;
 W^a es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 c es 0 o un número entero de 1 a 4;
 cada R³ es un sustituyente sobre carbono independientemente seleccionado entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄),
 60 alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, halo, -OR^{3a}, -C(O)OR^{3b}, SR^{3c}, -S(O)R^{3d}, -S(O)₂R^{3e} y -NR^{3f}R^{3g};
 cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} y R^{3g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:



en la que

d, e, f, g, h e i son seleccionados cada uno independientemente entre 0 y 1;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son seleccionados cada uno independientemente entre alquileo (C_{1-10}), alquenileno (C_{2-10}) y alquinileno (C_{2-10}) en el que cada grupo alquileo, alquenileno o alquinileno está sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_{1-4}), flúor, hidroxilo, fenilo y fenil(C_{1-4})-alquilo;

A^1 y A^2 son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquileo (C_{3-7}), arileno (C_{6-10}), heteroarileno (C_{2-9}) y heterociclono (C_{3-6}); en el que cada cicloalquileo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_{1-4}) y cada grupo arileno, heteroarileno o heterociclono está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_{1-4}) y alcoxi (C_{1-4});

Q es seleccionado entre un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-, -N(Q^c)S(O)₂-, -S(O)₂N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -N(Q^g)S(O)₂N(Q^h)-, -OC(O)N(Q) y -N(Qⁱ)C(O)O-;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ y Q^j son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), A³ y alquilen (C_{1-4})-A⁴; en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y alcoxi (C_{1-4}); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al que se unen, forman un grupo de azacicloalquileo de 4 a 6 miembros;

A³ y A⁴ son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilo (C_{3-6}), arilo (C_{6-10}), heteroarilo (C_{2-9}) y heterociclilo (C_{3-6}); en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_{1-4}) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_{1-4}) y alcoxi (C_{1-4});

con la condición de que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que R^4 se une, esté en el intervalo de 8 a 14;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

R⁶ es -NR^{6a}CR^{6b}(O) y R⁷ es hidrógeno, o R⁶ y R⁷ forman juntos -NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-, -CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-, -NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R⁷ⁱ-CR^{7j}R^{7k}- o -CR^{7l}R^{7m}-CR⁷ⁿR^{7o}-C(O)-NR^{7p}-;

cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}); y

cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R⁷ⁱ, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R⁷ⁿ, R^{7o} y R^{7p} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son los descritos en la Solicitud Provisional de Estados Unidos n.º 60/467.035, publicada el 1 de mayo de 2003. Este grupo de compuestos incluye compuestos de fórmula I; en la que:

a es 0 o un número entero de 1 a 3;

cada R¹ es seleccionado independientemente entre alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquinilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, halo, -OR^{1a}, -C(O)OR^{1b}, SR^{1c}, -S(O)R^{1d}, -S(O)₂R^{1e}, y -NR^{1f}R^{1g};

cada uno de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f} y R^{1g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

b es 0 o un número entero de 1 a 3;

cada R² es seleccionado independientemente entre alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquinilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, halo, -OR^{2a}, -C(O)OR^{2b}, SR^{2c}, -S(O)R^{2d}, -S(O)₂R^{2e}, y -NR^{2f}R^{2g};

cada uno de R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f} y R^{2g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

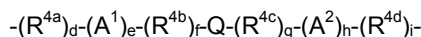
W se une en la posición 3 o 4 con respecto al átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina, y representa O o NW^a; W^a es hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

c es 0 o un número entero de 1 a 4;

cada R³ es un sustituyente sobre carbono independientemente seleccionado entre alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquinilo (C_{2-4}), cicloalquilo (C_{3-6}), ciano, halo, -OR^{3a}, -C(O)OR^{3b}, SR^{3c}, -S(O)R^{3d}, -S(O)₂R^{3e}, y -NR^{3f}R^{3g};

cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} y R^{3g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:



en la que

d, e, f, g, h e i son seleccionados cada uno independientemente entre 0 y 1;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son seleccionados cada uno independientemente entre alquileo (C_{1-10}), alquenileno (C_{2-10}) y alquinileno (C_{2-10}) alquinileno en el que cada grupo alquileo, alquinileno o alquinileno está sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_{1-4}), flúor, hidroxilo, fenilo y fenil(C_{1-4})-alquilo;

A^1 y A^2 son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquileo (C_{3-7}), arileno (C_{6-10}), heteroarileno (C_{2-9}) y heterociclono (C_{3-6}); en el que cada cicloalquileo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C_{1-4}) y cada grupo arileno, heteroarileno o heterociclono está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_{1-4}) y alcoxi (C_{1-4});

Q es seleccionado entre un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-, -N(Q^c)S(O)₂-, -S(O)₂N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -N(Q^g)S(O)₂N(Q^h)-, -OC(O)N(Qⁱ)- y -N(Q^j)C(O)O-;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ y Q^j son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_{1-6}),

A³ y alquilen (C₁₋₄)-A⁴; en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y alcoxi (C₁₋₄); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al que se unen, forman un grupo de azacicloalquileno de 4 a 6 miembros;

5 A³ y A⁴ son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₆₋₁₀), heteroarilo (C₂₋₉) y heterociclilo (C₃₋₆); en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄);

con la condición de que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que R⁴ se une, esté en el intervalo de 4 a 14;

10 R⁵ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R⁶ es -NR^{6a}CR^{6b}(O) o CR^{6c}R^{6d}OR^{6e} y R⁷ es hidrógeno, o R⁶ y R⁷ forman juntos -NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-,

-CR^{7d}=CR^{7c}-C(O)-NR^{7f}-, -NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R⁷ⁱ-CR^{7j}R^{7k}- o -CR^{7l}R^{7m}-CR⁷ⁿR^{7o}-C(O)-NR^{7p}-; cada uno de

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} y R^{6e} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y

15 cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R⁷ⁱ, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R⁷ⁿ, R^{7o} y R^{7p} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo de compuestos de fórmula I son aquellos en los que: a es 0; b es 0; c es 0; W es O; W se une en la posición 4 del anillo de piperidinilo; R⁵ es hidrógeno; y R⁴, R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Todavía otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en los que: a es 0; b es 0; c es 0; W es NH; W se une en la posición 4 del anillo de piperidinilo; R⁵ es hidrógeno; y R⁴, R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos

25 Aún otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en los que: a es 0; b es 0; c es 0; W es O; W se une en la posición 4 del anillo de piperidinilo; R⁴ es -(CH₂)_j- en el que j es 8, 9 o 10; R⁵ es hidrógeno; y R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en los que: a es 0; b es 0; c es 0; W es NH; W se une en la posición 4 del anillo de piperidinilo; R⁴ es -(CH₂)_j- en el que j es 8, 9 o 10; R⁵ es hidrógeno; y R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Aún otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en los que: a es 0; b es 0; c es 0; W es O; W se une en la posición 4 del anillo de piperidinilo; R⁴ es -(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₅-; R⁵ es hidrógeno; y R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos en los que: a es 0; b es 0; c es 0; W es NH; W se une en la posición 4 del anillo de piperidinilo; R⁴ es -(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₅-; R⁵ es hidrógeno; y R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

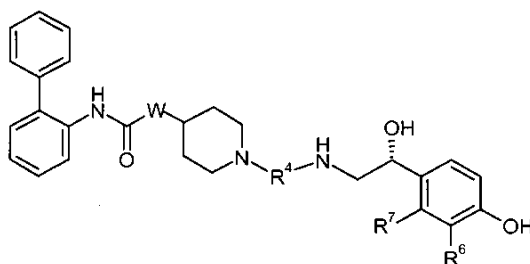
35 Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos de fórmula II como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos de fórmula III como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos de fórmula IV como se definen en el presente documento; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son aquellos de fórmula II, III o IV como se definen en el presente documento, en el que el anillo de piperidinilo está sustituido en la posición 4 con un grupo metilo; o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula V:



V

ES 2 566 155 T3

en la que W, R⁴, R⁶ y R⁷ son como se definen en la Tabla I; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

Tabla I

Ej.	W	R ⁴	R ⁶	R ⁷
1	NH	-(CH ₂) ₉ - (racémico) ¹	-NHC(O)CH=CH-	- ²
2	O	-(CH ₂) ₉ - (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
3	O	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)CH=CH-	
4	O	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)H	H
5	O	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)CH ₂ CH ₂ -	
6	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=CH-	
7	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=CH-	
8	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
9	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
10	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=	CH-
11	O	-(CH ₂) ₃ NHC(O)NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=CH-	
12	O	-(CH ₂) ₉ -	-CH ₂ OH	H
13	NH	-(CH ₂) ₉ -	-CH ₂ oh	H
14	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (ciclohex-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
15	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(cis-ciclopent-1,3-ileno)-	-NHC(O)CH ₂ CH ₂ -	
16	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-clorofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
17	O	-(CH ₂) ₂ S(O) ₂ NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=CH-	
18	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ (fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
19	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)NHCH ₂ (fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
20	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
21	O	1-[-CH ₂ (2-fluorofen-1,3-ileno)CH ₂](piperidin-4-il)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
22	O	-(CH ₂) ₃ O(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
23	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
24	O	-(CH ₂) ₃ (tien-2,5-ileno)(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)CH=CH-	
25	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
26	O	-(CH ₂) ₇ -	-NHC(O)CH=CH-	
27	O	-(CH ₂) ₈ -	-NHC(O)CH=CH-	
28	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
29	O	1-[-(CH ₂) ₂ C(O)](piperidin-4-il)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
30	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(trans-ciclohex-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
31	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(cis-ciclopent-1,3-ileno)-	-NHC(O)CH=CH-	
32	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)H	H

(continuación)

Ej.	W	R ⁴	R ⁶	R ⁷
33	O	-(CH ₂) ₂ NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
34	O	-(CH ₂) ₃ NHC(O)NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)H	H
35	O	1-[-(CH ₂) ₂ NHC(O)](piperidin-4-il)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
36	O	-CH ₂ (fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
37	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
38	NH	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
39	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (pirid-2,6-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
40	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(<i>cis</i> -ciclohex-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
41	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
42	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(<i>cis</i> -ciclopent-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
43	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
44	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
45	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ - (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
46	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH ₃)(S)-isómero)	-NHC(O)CH=CH-	
47	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH ₃)(R)-isómero)	-NHC(O)CH=CH-	
48	O	2-[(S)-(-CH ₂)](pirrolidin-1-il)C(O)(CH ₂) ₄ -	-NHC(O)CH=	CH-
49	O	2-[(S)-(-CH ₂)](pirrolidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
50	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)H	H
51	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH ₃)-((R)-isómero)	-NHC(O)H	H
52	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(4-clorofen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
53	NH	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
54	NH	1-[-(CH ₂) ₂ C(O)](piperidin-4-il)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
55	NH	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
56	O	-CH ₂ (2-fluorofen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
57	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(4-metilfen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
58	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(6-clorofen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
59	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2,6-diclorofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
60	O	4-[-CH ₂](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
61	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)H	H
62	O	-(CH ₂) ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₃)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
63	O	1-[-(CH ₂) ₂ NHC(O)](piperidin-4-il)-	-NHC(O)CH=CH-	
64	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
65	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	

ES 2 566 155 T3

(continuación)

Ej.	W	R ⁴	R ⁶	R ⁷
66	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)(3-nitrofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
67	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)H	H
68	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)-	-NHC(O)CH=CH-	
69	O	1-[CH ₂ (2-fluorofen-1,3-ileno)CH ₂](piperidin-4-il)-	-NHC(O)CH=CH-	
70	O	5-[-(CH ₂) ₂ NHC(O)](pirid-2-il)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
71	O	1-[-(CH ₂) ₃](piperidin-4-il)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
72	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)H	H
73	O	-CH ₂ (fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
74	O	1-[CH ₂ (2-fluorofen-1,3-ileno)CH ₂](piperidin-4-il)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
75	O	-(CH ₂) ₃ NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
76	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(3-clorofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
77	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-(CF ₃ O)-fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
78	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
79	O	-CH ₂ (fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
80	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
81	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
82	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(CH ₂) ₅ - (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
83	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-bromofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
84	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
85	O	1-[CH ₂ (2-fluorofen-1,3-ileno)CH ₂](piperidin-4-il)(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)CH=CH-	
86	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-metoxifen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=	CH-
87	O	-(CH ₂) ₅ NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
88	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
89	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH(CH ₃)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
90	O	-(CH ₂) ₂ -(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
91	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
92	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
93	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2,5-difluorofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
94	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
95	O	1-[CH ₂ (pirid-2,6-ileno)CH ₂](piperidin-4-il)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
96	O	-(CH ₂) ₂ NH(naft-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
97	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
98	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,4-ileno)NHC(O)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	

ES 2 566 155 T3

(continuación)

Ej.	W	R ⁴	R ⁶	R ⁷
99	O	-(CH ₂) ₃ O(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
100	O	2-[-(CH ₂) ₂](benzoimidazol-5-il)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
101	O	-(CH ₂) ₂ -(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
102	O	-(CH ₂) ₂ -(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH ₂) ₄ -	-NHC(O)CH=CH-	
103	O	-(CH ₂) ₂ -(<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=CH-	
104	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
105	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
106	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ (<i>cis</i> -ciclohex-1,4-ileno)-	-NHC(O)CH=CH-	
107	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
108	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
109	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)CH=CH-	
110	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)(CH ₂) ₄ -	-NHC(O)CH=CH-	
111	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=CH-	
112	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
113	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)H	H
114	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)NHCH ₂ (fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
115	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)NHCH ₂ (fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)H	H
116	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
117	O	1-[-(CH ₂) ₃ O(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂](piperidin-4-il)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
118	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (fen-1,3-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
119	O	-(CH ₂) ₂ O(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
120	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)CH ₂ O(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
121	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)CH ₂ O(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
122	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)(fur-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
123	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)(tien-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
124	O	-(CH ₂) ₂ O(fen-1,4-ileno)O(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
125	O	-(CH ₂) ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
126	O	-(CH ₂) ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH ₂ O(fen-1,2-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
127	O	-(CH ₂) ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH ₂ O(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
128	O	-(CH ₂) ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH ₂ O(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
129	O	-(CH ₂) ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
130	O	-(CH ₂) ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH ₂ -	NHC(O)CH=CH-	
131	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)CH ₂ O(fen-1,2-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	

ES 2 566 155 T3

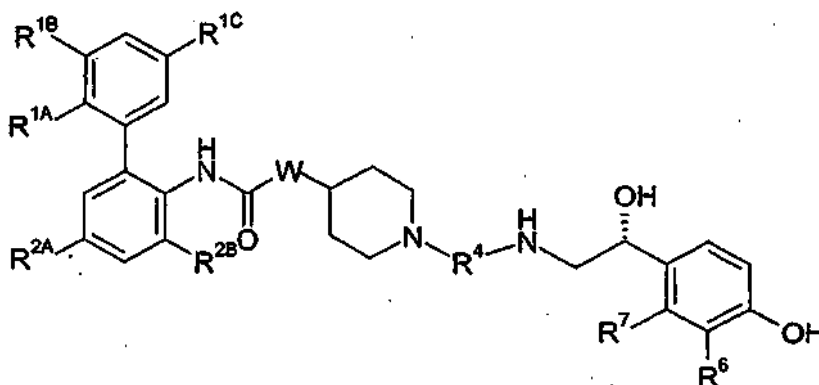
(continuación)

Ej.	W	R ⁴	R ⁶	R ⁷
132	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)CH ₂ O(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
133	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)CH ₂ O(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
134	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)(fur-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
135	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)(tien-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
136	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
137	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
138	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)NHC(O)CH ₂ O(fen-1,2-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
139	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)NHC(O)CH ₂ O(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
140	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)NHC(O)CH ₂ O(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
141	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
142	O	-(CH ₂) ₂ (fen-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
143	O	-(CH ₂) ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
144	O	-(CH ₂) ₃ O(fen-1,3-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
145	O	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
146	O	-(CH ₂) ₄ NH(plien-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
147	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ NHC(O)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
148	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ NHC(O)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
149	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NHCH ₂ (<i>trans</i> -ciclohex-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
150	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(CH ₂) ₅ -	NHC(O)CH=CH-	
151	O	-(CH ₂) ₂ O(fen-1,3-ileno)O(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
152	O	-(CH ₂) ₂ O(fen-1,2-ileno)O(CH ₂) ₂ -	NHC(O)CH=CH-	
153	O	-CH ₂ (fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
154	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(CH ₂) ₆ -	NHC(O)CH=CH-	
155	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(<i>cis</i> -ciclopent-1,3-ileno)-	NHC(O)CH=CH-	
156	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)CH=CH-	
157	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
158	O	-(CH ₂) ₄ (fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
159	O	-(CH ₂) ₃ (furano-2,5-ileno)(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)CH=CH-	
160	O	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
161	O	4-[-(CH ₂) ₂](piperidin-1-il)C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
162	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,3-ileno)(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)CH=CH-	
163	O	-(CH ₂) ₃ (tetrahidrofurano-2,5-ileno)(CH ₂) ₃ -	-NHC(O)CH=CH-	
164	O	-(CH ₂) ₂ O(fen-1,4-ileno)C(O)(CH ₂) ₂ -	NHC(O)CH=CH-	

(continuación)

Ej.	W	R ⁴	R ⁶	R ⁷
¹ En las Tablas I-III, "(racémico)" significa que el compuesto es racémico en el carbono quiral que porta el grupo hidroxilo en la fórmula V, VI o VII. ² Para este grupo, el átomo de nitrógeno se une a R ⁶ y el átomo de carbono se une a R ⁷ .				

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula VI:



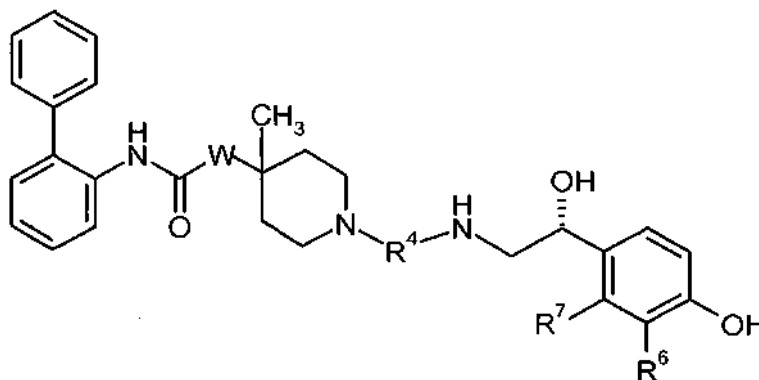
VI

5 en la que W, R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{2A}, R^{2B}, R⁴, R⁶ y R⁷ son como se definen en la Tabla II; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

Tabla II

Ej.	W	R ^{1A}	R ^{1B}	R ^{1C}	R ^{2A}	R ^{2B}	R ⁴	R ⁶	R ⁷
165	O	H	H	H	Br	H	-(CH ₂) ₉ - (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
166	O	F	H	H	H	H	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)CH=CH-	
167	O	H	Cl	H	F	F	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)CH=CH-	
168	O	H	Cl	Cl	F	F	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)CH=CH-	
169	O	H	H	H	F	F	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)CH=CH-	

Otro grupo particular de compuestos de fórmula I son compuestos de fórmula VII:



VII

10 en la que W, R⁴, R⁶ y R⁷ son como se definen en la Tabla III; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

Tabla III

Ej.	W	R ^a	R ^b	R ^c
170	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
171	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)H	H
172	O	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)CH=CH-	
173	O	-(CH ₂) ₉ -	-NHC(O)H	H
174	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH ₂ CH ₂ -	
175	O	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)H	H
176	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)CH=CH-	
177	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(CH ₂) ₅ -	-NHC(O)H	H
178	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
179	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)H	H
180	O	-(CH ₂) ₃ (fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH ₂) ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
181	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(2-clorofen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	
182	O	-(CH ₂) ₂ NHC(O)(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH ₂ -	-NHC(O)CH=CH-	

Definiciones

5 Cuando se describen los compuestos, composiciones, métodos y procedimientos de esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa.

El término "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina otra cosa, tales grupos alquilo normalmente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

10 El término "alquileo" significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina otra cosa, tales grupos alquileo normalmente contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquileo representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, etano-1,2-diilo ("etileno"), propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo y similares.

15 El término "alcoxi" significa un grupo monovalente de la fórmula (alquil)-O-, en la que alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alcoxi representativos incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi y similares.

20 El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y normalmente 1, 2 o 3, dobles enlaces carbono-carbono. A menos que se defina otra cosa, tales grupos alquenilo normalmente contienen de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquenilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares. El término "alquenileno" significa un grupo alquenilo divalente.

25 El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y normalmente 1, 2 o 3, triples enlaces carbono-carbono. A menos que se defina otra cosa, tales grupos alquinilo normalmente contienen de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares. El término "alquenileno" significa un grupo alquinilo divalente.

30 El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monovalente que tiene un anillo sencillo (es decir, fenilo) o anillos fusionados (es decir, naftaleno). A menos que se defina otra cosa, tales grupos arilo normalmente contienen de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Los grupos arilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y similares. El término "arileno" significa un grupo arilo divalente.

El término "azacicloalquilo" significa heterocíclico monovalente que contiene un átomo de nitrógeno, es decir, un grupo cicloalquilo en el que un átomo de carbono se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno. A menos que se defina otra

cosa, tales grupos azaciccloalquilo normalmente contienen de 2 a 9 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de un grupo azaciccloalquilo son grupos pirrolidinilo y piperidinilo. El término "azaciccloalquileno" significa un grupo azaciccloalquilo divalente. Los ejemplos representativos de un grupo azaciccloalquileno son grupos pirrolidinileno y piperidinileno.

- 5 El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo carbocíclico saturado monovalente. A menos que se defina otra cosa, tales grupos cicloalquilo normalmente contienen de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término "cicloalquileno" significa un grupo cicloalquilo divalente.

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

- 10 El término "heteroarilo" significa un grupo aromático monovalente que tiene un anillo sencillo o dos anillos fusionados y que contiene en el anillo al menos un heteroátomo (normalmente de 1 a 3 heteroátomos) seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se defina otra cosa, tales grupos heteroarilo normalmente contienen en total de 5 a 10 átomos de anillo. Los grupos heteroarilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, benzoimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina monovalentes y similares, en las que el punto de unión está en cualquier átomo de anillo de carbono o nitrógeno disponible. El término "heteroarileno" significa un grupo heteroarilo divalente.

- El término "heterociclilo" o "heterocíclico" significa un grupo (no aromático) saturado o insaturado, monovalente que tiene un enlace sencillo o múltiples anillos condensados y que contiene en el anillo al menos un heteroátomo (normalmente de 1 a 3 heteroátomos) seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina otra cosa, tales grupos heterocíclicos normalmente contienen en total de 2 a 9 átomos de carbono en el anillo. Los grupos heterocíclicos representativos incluyen, a modo de ejemplo, especies de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina monovalentes y similares, en las que el punto de unión está en cualquier átomo de anillo de carbono o nitrógeno disponible. El término "heterociclino" significa un grupo heterocíclico o heterociclilo divalente.

20 Cuando un número específico de átomos de carbono se destina para un término en partículas usado en el presente documento, el número de átomos de átomos de carbono se muestra entre paréntesis precediendo al término. Por ejemplo, la expresión "alquilo (C₁₋₄)" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

- 30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Tales sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, calcio, cobre, férricas, , litio, magnesio, mangánico, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Son particularmente preferidas las sales amonio, calcio, magnesio, potásicas y sódicas. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, que incluyen aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Las sales obtenidas a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, edisílico, fumárico, gentísico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múxico, naftalenosulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico, nicotínico, nítrico, orótico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, xinafóico y similares. Son particularmente preferidos los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, maleico, naftalen-1,5-disulfónico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

- 50 La expresión "sal del mismo" significa un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión, tal como un catión metálico o un catión orgánico y similares. Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no se requiere para sales de compuestos intermedios que no se pretenden para la administración a un paciente.

- El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son normalmente sólidos cristalinos que tiene una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Se apreciará que la expresión "o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal

farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de fórmula I.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando se administra a un paciente con necesidad de tratamiento.

5 La expresión "tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección clínica (tal como una EPOC) en un paciente, tal como un mamífero, (concretamente un ser humano) que incluya:

- (a) evitar que aparezca la enfermedad o afección clínica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
- (b) mejorar la enfermedad o afección clínica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección clínica en un paciente;
- 10 (c) suprimir la enfermedad o afección clínica, es decir, retrasar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección clínica en un paciente; o
- (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección clínica en un paciente.

15 La expresión "grupo saliente" significa un grupo o átomo funcional que puede desplazarse por otro grupo o átomo funcional en una reacción de sustitución, tales como una reacción de sustitución nucleófila. A modo de ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos de cloro, bromo y yodo; grupos de éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

20 La expresión "derivados protegidos de los mismos" significa un derivado del compuesto específico en el que uno o más grupos funcionales del compuesto se protegen de reacciones no deseadas con un grupo protector o de bloqueo. Los grupos funcionales que pueden protegerse incluyen, a modo de ejemplo, grupos de ácido carboxílico, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupo carbonilos y similares. Los grupos protectores representativos para ácidos carboxílicos incluyen ésteres (tal como un p-metoxibencil éster), amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos (tal como *tert*-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éteres y ésteres; para grupos tiol, tioéteres y tioésteres; para grupos carbonilos, acetales y cetales; y similares. Dichos grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y referencias citadas en ese documento.

25 La expresión "grupo amino protector" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos amino protectores representativos incluyen, pero sin limitación, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), tritilo (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares.

30 La expresión "grupo carboxi protector" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo carboxi. Los grupos carboxi protectores representativos incluyen, pero sin limitación, ésteres, tales como metilo, etilo, *tert*-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), *tert*-butildimetilsililo (TBS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares.

35 La expresión "grupo hidroxilo grupo protector" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxilo protectores representativos incluyen, pero sin limitación, grupos sililo que incluyen grupos trialkilsililo (C₁₋₆), tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *tert*-butildimetilsililo (TBS) y similares; ésteres (grupos acilo) que incluyen grupos alquanoilo (C₁₋₆), tales como formilo, acetilo y similares; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares. Adicionalmente, dos grupos hidroxilo también pueden protegerse como un grupo alquilideno, tal como prop-2-ilidina, formado, por ejemplo, por reacción con una cetona, tal como acetona.

40 Procedimientos sintéticos generales

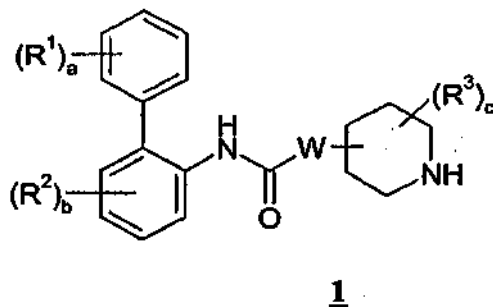
Los derivados de bifenilo de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales o usando otra información fácilmente disponible para los expertos ordinarios en la materia. Aunque una realización particular de la presente invención puede mostrarse o describirse en el presente documento, los expertos en la materia reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención pueden prepararse usando los procedimientos descritos en el presente documento o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos para los expertos en la materia. También se apreciará que en las que se dan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Mientras que las condiciones de reacción óptimas pueden variar dependiendo de los reactivos o disolventes particulares usados, tales condiciones pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia mediante procedimientos de rutina de optimización.

Adicionalmente, como apreciarán los expertos en la materia, grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseados para prevenir a determinados grupos funcionales de someterse a reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como condiciones adecuadas para la protección y la desprotección de tales grupos funcionales son bien conocidas en la técnica. Pueden usarse otros grupos protectores distintos de los ilustrados en los procedimientos descritos en el presente documento, si se desea.

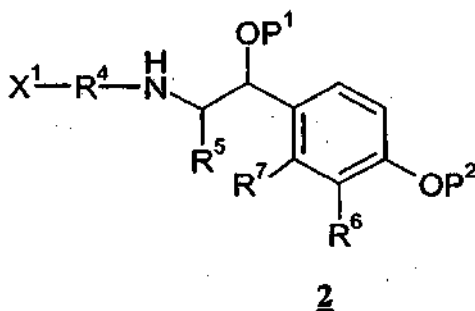
Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y retirada, se describen en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y referencias citadas en ese documento.

5 A modo de ilustración, los derivados de bifenilo de esta invención pueden prepararse por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1:

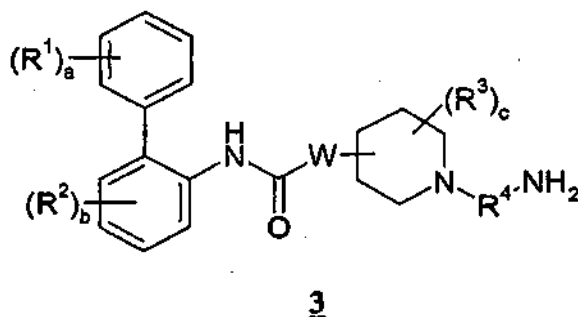


o una sal del mismo; con un compuesto de fórmula 2:

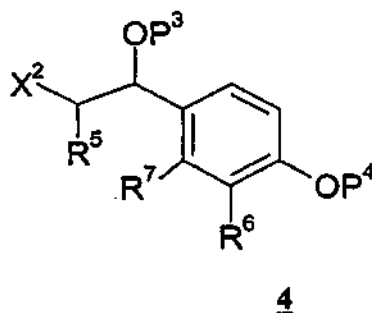


10 en la que X¹ representa un grupo saliente, y P¹ y P² cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3:



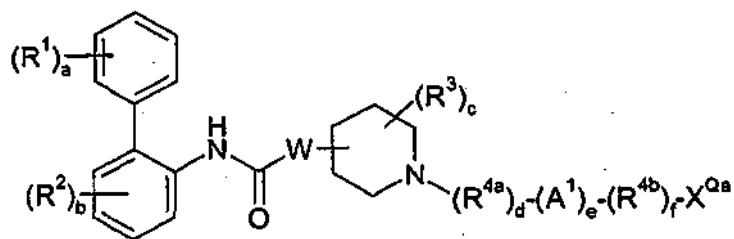
o una sal del mismo; con un compuesto de fórmula 4:



15 en la que X² representa un grupo saliente, y P³ y P⁴ cada uno independientemente representan un átomo de

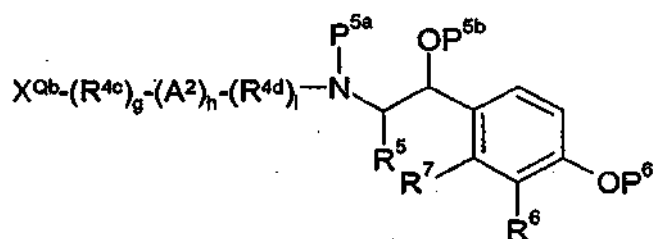
hidrógeno o un grupo hidroxilo protector;

(c) acoplar un compuesto de fórmula 5:



5

con un compuesto de fórmula 6:

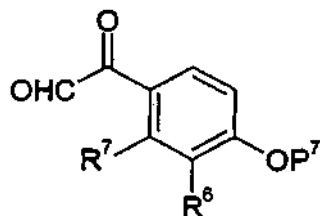


6

5

en la que X^{Qa} y X^{Qb} cada uno independientemente representan grupos funcionales que se acoplan para formar un grupo Q, P^{5a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino protector; y P^{5b} y P^6 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector;

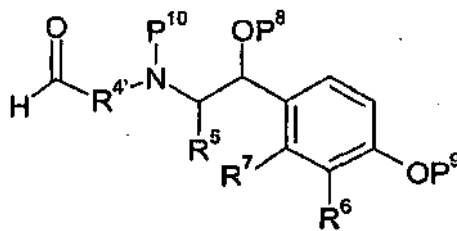
10 (d) para un compuesto de fórmula I en la que R^5 representa un átomo de hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 7:



7

o un hidrato del mismo (por ejemplo, un glioxal), en presencia de un agente reductor, en la que P^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector;

(e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 8:



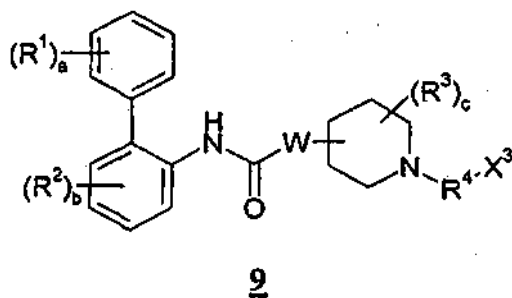
8

15

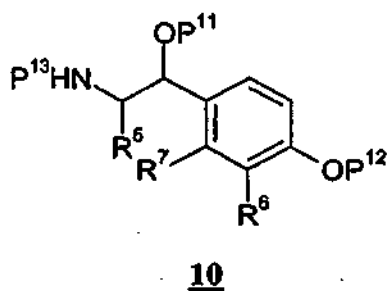
o un hidrato del mismo, en presencia de un agente reductor, en la que P^8 y P^9 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector, P^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino protector, y $R^{4'}$ representa un residuo que, junto con el carbono al que se une, proporciona un grupo

R⁴ tras la finalización de la reacción;

(f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 9:

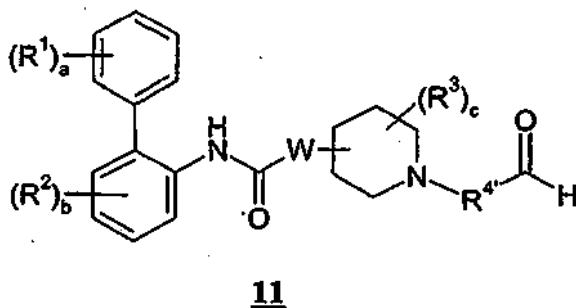


en la que X³ representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula 10:



5

en la que P¹¹ y P¹² cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector, y P¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino protector; o (g) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 11

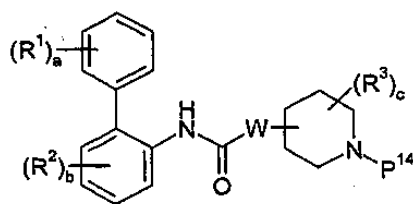


10 o un hidrato del mismo; en la que R⁴ representa un residuo que, junto con el carbono al que se une, proporciona un grupo R⁴ tras la finalización de la reacción; con un compuesto de fórmula 10 en presencia de un agente reductor; y después la retirada de cualquier grupo protector P¹, P², P³, P⁴, P^{5a}, P^{5b}, P⁶, P⁷, P⁸, P⁹, P¹⁰, P¹¹, P¹² o P¹³ para proporcionar un compuesto de fórmula I; y opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Generalmente, si se usa una sal de uno de los materiales de partida en los procedimientos descritos anteriormente, tal como una sal de adición de ácido, la sal normalmente se neutraliza antes o durante el procedimiento de reacción. Esta reacción de neutralización normalmente se acopla poniendo en contacto la sal con un equivalente molar de una base para cada equivalente molar de la sal de adición de ácido.

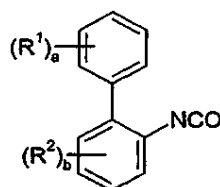
20 En el procedimiento (a), es decir, la reacción entre los compuestos de fórmula 1 y 2, el grupo saliente representado por X¹ puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Los grupos P¹ y P² pueden ser, por ejemplo, trimetilsililo y bencilo, respectivamente. Normalmente, esta reacción se realiza en un diluyente inerte, tal como acetonitrilo, en presencia de una base. Por ejemplo, esta reacción puede realizarse en presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiltilamina. Generalmente, esta reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de entre 0 °C a 100 °C hasta que la reacción está sustancialmente completada. Después, el producto de reacción se aísla usando procedimientos convencionales, tales como extracción, 25 recristalización, cromatografía y similares.

Los compuestos de fórmula 1 se conocen generalmente en la técnica o pueden prepararse a partir de materiales de partida y reactivos disponibles en mercado usando procedimientos bien conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula 12:

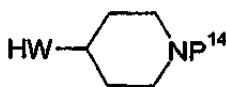
**12**

5 en la que P¹⁴ representa un grupo amino protector, tal como un grupo bencilo. A modo de ilustración, puede retirarse fácilmente un grupo bencilo por reducción usando, por ejemplo, hidrógeno o formiato de amonio y un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono. Cuando W representa NW^a, la reacción de hidrogenación se realiza convenientemente usando catalizador de Pearlman (es decir, Pd(OH)₂).

Los compuestos de fórmula **12** pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de isocianato de fórmula **13**:

**13**

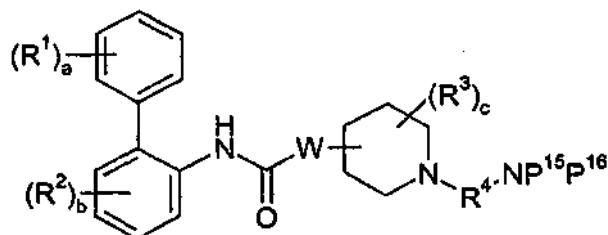
con un compuesto de fórmula **14**:

**14**

10 Los compuestos de fórmula **2** pueden prepararse por diversos procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos que son bien conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, el grupo hidroxilo de un compuesto de la fórmula **23** a continuación, puede convertirse fácilmente en un grupo saliente usando reactivos y procedimientos bien conocidos. A modo de ilustración, un grupo hidroxilo puede convertirse en un grupo halo usando un haluro de ácido inorgánico, tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclorigo de fósforo y similares, o un halógeno ácido, tal como bromuro de hidrógeno.

En el procedimiento (b), es decir, la reacción de un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4, el saliente representado por X² puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Los grupos P³ y P⁴ pueden ser, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo y bencilo, respectivamente. Normalmente, esta reacción se realiza en presencia de una base, tal como bicarbonato sódico, y un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro sódico. Generalmente, esta reacción se realiza en un diluyente inerte, tal como tetrahidrofurano, en un intervalo de temperatura de 25 °C a 100 °C hasta que la reacción se completa sustancialmente. Después, el producto de reacción se aísla usando procedimientos convencionales, tales como extracción, recristalización, cromatografía y similares.

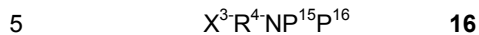
Los compuestos de fórmula **3** pueden prepararse desprotegiendo un compuesto de fórmula **15**:

**15**

25 en la que una o ambas de P¹⁵ y P¹⁶ representa independientemente un grupo protector, tal como *tert*-butoxicarbonilo,

y cualquier resto representa un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo puede retirarse tratando el compuesto protegido con ácido trifluoroacético.

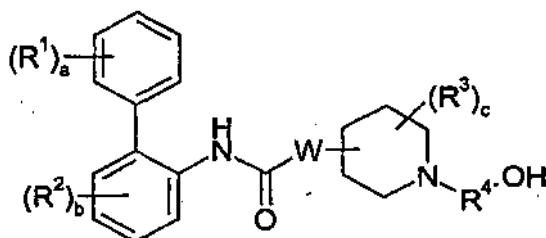
Los compuestos de fórmula 15 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 16:



10 en la que X^3 representa un grupo saliente tal como halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Normalmente, esta reacción se realiza poniendo en contacto un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 16 en un diluyente inerte, tal como acetonitrilo, DMF o mezclas de los mismos, en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C hasta que la reacción se completa sustancialmente.

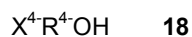
Como alternativa, los compuestos de fórmula 3 pueden obtenerse por aminación reductora de un compuesto de fórmula 11. La aminación reductora puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 11 con, por ejemplo, bencilamina e hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono.

Los compuestos de fórmula 11 pueden prepararse oxidando el correspondiente alcohol de fórmula 17:



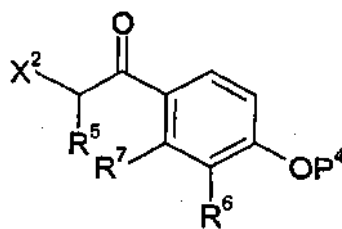
usando un agente oxidante adecuado, tal como un complejo trióxido de azufre-piridina y dimetilsulfóxido. Esta reacción de oxidación se realiza normalmente en un diluyente inerte, tal como diclorometano, la presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 25 °C.

20 Los compuestos de fórmula 17 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 18:



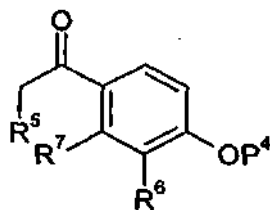
en la que X^4 representa un grupo saliente tal como halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato.

25 Los compuestos de fórmula 4 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 19:



30 con un agente reductor, tal como borano. Si se desea, tal reducción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador quiral para proporcionar compuestos de fórmula en forma quiral. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 19 pueden reducirse en presencia de un catalizador quiral formado a partir de (R)-(+)- α,α -difeníl-2-pirrolidinametanol y trimetilboroxina; o como alternativa, a partir de (S)-(-)- α,α -difeníl-2-pirrolidinametanol y trimetilboroxina. Después, el grupo hidroxilo resultante puede protegerse con un grupo hidroxilo protector, P^3 , por reacción con, por ejemplo, trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo.

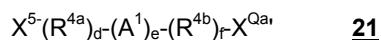
Los compuestos de fórmula 19 en la que X² representa un átomo de bromo puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **20**:

**20**

5 con bromo en presencia de un ácido de Lewis, tal como dietil éterato de trifluoruro de boro. Los compuestos de fórmula **20** son bien conocidos en la técnica o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos usando materiales de partida y reactivos disponibles en el mercado.

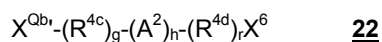
En referencia al procedimiento (c), es decir, la reacción de un compuesto de fórmula **5** con un compuesto de fórmula **6**, se apreciará que los grupos X^{Qa} y X^{Qb} deben seleccionarse de manera que se proporcione el grupo deseado Q tras la finalización de la reacción. Por ejemplo, cuando el grupo deseado Q es un grupo amida, es decir, -N(Q^a)C(O)- o -C(O)N(Q^b), uno de X^{Qa} y X^{Qb} puede ser un grupo amino (es decir, -NHQ^a o -NHQ^b) y el otro puede ser un grupo carboxilo (es decir, -COOH) o un derivado reactivo de los mismos (tal como haluro de acilo, tal como un cloruro de acilo o bromuro de acilo). Los grupos P^{5a}, P^{5b} y P⁶ pueden ser, por ejemplo, bencilo, trimetilsililo y bencilo, respectivamente. Cuando Q es un grupo amida, la reacción puede llevarse a cabo en condiciones de acoplamiento convencionales. De forma análoga, cuando el grupo deseado Q es una sulfonamida, es decir, -N(Q^c)S(O)₂- o -S(O)₂N(Q^d)-, una de X^{Qa} y X^{Qb} pueden ser un grupo amino, -NHQ^c o -NHQ^d y el otro puede ser un grupo sulfonyl haluro (tal como cloruro de sulfonyl o bromuro de sulfonyl).

Los compuestos de fórmula 5 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **1** con un compuesto de fórmula **21**



20 en la que X⁵ representa un grupo saliente que incluye halo, tal como cloro, bromo o yodo, y un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato; y X^{Qa} representa X^{Qa}, tal como un grupo carboxilo o un grupo amino NHQ^a, o un derivado protegido de los mismos, tal como un grupo alcóxicarbonilamino (C₁₋₆) o un grupo *terc*-butoxicarbonilamino. Normalmente, esta reacción se realiza por procedimientos análogos a los que se usan para preparar compuestos de fórmula **3**, seguido de la retirada de cualquier grupo protector en X^{Qa}.

25 Los compuestos de fórmula **6** pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **4** con un compuesto de fórmula **22**:



30 en la que X⁶ representa un grupo saliente que incluye halo, tal como cloro, bromo o yodo, y un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato; y X^{Qb} representa X^{Qb}, tal como un grupo carboxilo o un grupo amino NHQ^b, o un derivado protegido de los mismos, tal como un grupo alcóxicarbonilo (C₁₋₆) o un grupo *terc*-butoxicarbonilamino. Normalmente, esta reacción se realiza por un procedimiento análogo al que se usa para preparar compuestos de fórmula **3**, seguido de la retirada de cualquier grupo protector en X^{Qb}.

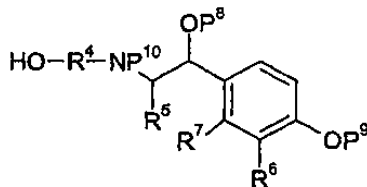
35 En referencia al procedimiento (d), es decir, la reacción de un compuesto de fórmula **3** con un compuesto de fórmula **7**, puede usarse cualquier agente reductor adecuado en esta reacción. Por ejemplo, el agente reductor puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono; o un reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro sódico. El grupo P⁷ puede ser, por ejemplo, bencilo. Normalmente, esta reacción se realiza en un diluyente inerte y un disolvente prótico, tal como una mezcla de dicloroetano y metanol, en una temperatura en el intervalo de entre 0 °C a 100 °C hasta que la reacción se completa sustancialmente.

40 Los compuestos de fórmula **7** en forma de un hidrato pueden prepararse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por dibromación de un compuesto de fórmula **19** (en la que X² en este caso también puede ser hidrógeno), y después hidrolizando el dibromuro resultante para formar un glioxal o un hidrato de los mismos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **19** puede hacerse reaccionar bromuro de hidrógeno y después hidrolizarse con agua para formar el correspondiente hidrato de glioxal.

45 En referencia al procedimiento (e), es decir, la reacción de un compuesto de fórmula **1** con un compuesto de fórmula **8**, puede usarse cualquier agente reductor adecuado en esta reacción. Por ejemplo, el agente reductor puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono; o un reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro sódico. Los grupos P⁸, P⁹ y P¹⁰ pueden ser, por ejemplo, trimetilsililo,

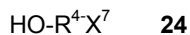
bencilo y bencilo, respectivamente. Normalmente, esta reacción de reducción se realiza en un diluyente inerte y un disolvente prótico, tal como dicloroetano y metanol, en una temperatura en el intervalo de entre 0 °C a 100 °C hasta que la reacción se completa sustancialmente.

Los compuestos de fórmula **8** pueden prepararse oxidando un compuesto de fórmula **23**:

**23**

5 usando cualquier agente oxidante adecuado, tal como un complejo trióxido de azufre-piridina y dimetilsulfóxido. Normalmente, esta reacción se realiza en presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina, en una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C hasta que la oxidación se completa sustancialmente.

10 Los compuestos de fórmula **23** pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **10** con un compuesto de fórmula **24**:



en la que X^7 representa un grupo saliente que incluye halo, tal como cloro, bromo o yodo, y un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato.

15 En referencia al procedimiento (f), es decir, la reacción de un compuesto de fórmula **9** con un compuesto de fórmula **10**, el grupo saliente representado por X^3 puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo éster sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Los grupos P^{11} , P^{12} y P^{13} pueden ser, por ejemplo, trimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. Normalmente, esta reacción se realiza en un diluyente inerte, tal como acetonitrilo, en presencia de una base adecuada. Por ejemplo, esta reacción puede realizarse en presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina. Generalmente, esta reacción se realiza en una temperatura en el intervalo de entre 0 °C a 100 °C hasta que la reacción se completa sustancialmente.

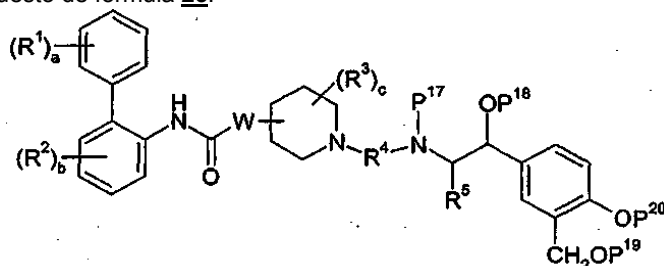
Los compuestos de fórmula **9** pueden prepararse por etapas análogas a las de los procedimientos (a) a (e) en el presente documento, partiendo de un compuesto de fórmula **1**. Adicionalmente, los compuestos de fórmula **10** pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula **4** por reacción con una amina de fórmula P^{13}NH_2 .

25 En referencia al procedimiento (g), es decir, la reacción de un compuesto de fórmula **11** con un compuesto de fórmula **10**, puede usarse cualquier agente reductor adecuado en esta reacción. Por ejemplo, el agente reductor puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono; o un reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro sódico. Los grupos P^{11} , P^{12} y P^{13} pueden, por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. Normalmente, esta reacción de reducción se realiza en un diluyente inerte y un disolvente prótico, tal como dicloroetano y metanol, en una temperatura en el intervalo de entre 0 °C a 100 °C hasta que la reacción se completa sustancialmente.

Los compuestos de fórmula **11** se preparan fácilmente por oxidación del correspondiente alcohol o por hidrólisis del correspondiente acetal. Puede emplearse cualquier agente oxidante adecuado en esta reacción para proporcionar el aldehído, tal como un complejo trióxido de azufre-piridina y dimetilsulfóxido. El acetal puede hidrolizarse en condiciones convencionales usando ácidos acuosos para proporcionar el aldehído.

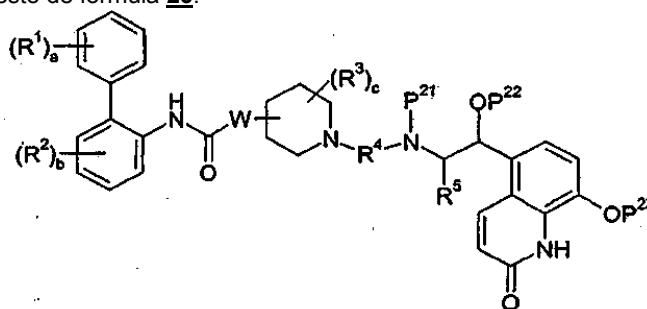
En una realización particular, ciertos compuestos de fórmula I se preparan por un procedimiento que comprende:

(h) desproteger un compuesto de fórmula **25**:

**25**

en la que P¹⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino protector; y cada uno de P¹⁸, P¹⁹ y P²⁰ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector; con la condición de que al menos uno de P¹⁷, P¹⁸, P¹⁹ o P²⁰ sea un grupo protector;

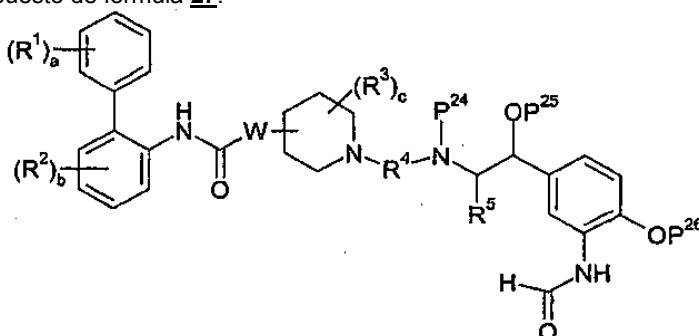
(i) desproteger un compuesto de fórmula **26**:



26

en la que P²¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino protector; y cada uno de P²² y P²³ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector; con la condición de que al menos uno de P²¹, P²² o P²³ sea un grupo protector;

(j) desproteger un compuesto de fórmula **27**:



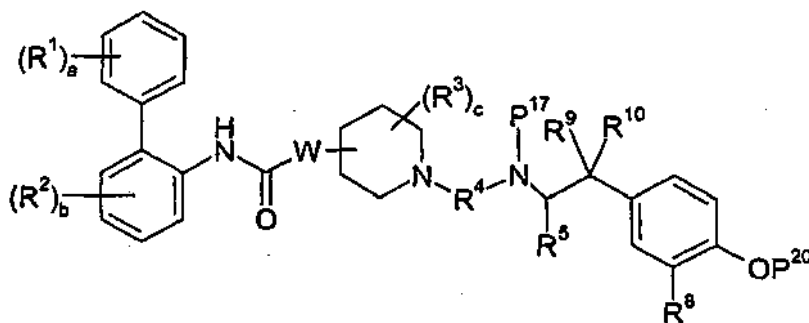
27

en la que P²⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino protector; y cada uno de P²⁵ y P²⁶ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo protector; con la condición de que al menos uno de P²⁴, P²⁵ o P²⁶ sea un grupo protector.

para proporcionar un compuesto de fórmula I y, opcionalmente, que forman una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto of fórmula I.

En referencia al procedimiento (h), son ejemplos de valores particulares para P¹⁷, P¹⁸, P¹⁹ y P²⁰: para P¹⁷, hidrógeno o bencilo; para P¹⁸ hidrógeno o *tert*-butildimetilsililo; y para P¹⁹ y P²⁰ hidrógeno o bencilo, o propilidina junta. En este procedimiento, los grupos protectores bencilo se retiran convenientemente por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono; un grupo *tert*-butildimetilsililo se retira convenientemente por tratamiento con fluoruro de hidrógeno, tal como trihidrofluoruro de trietilamina; y un grupo propilidina se retira convenientemente por tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético.

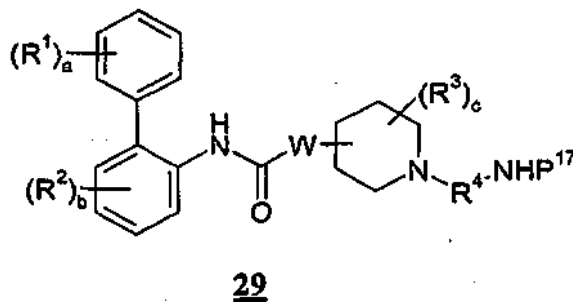
Los compuestos de fórmula **25** pueden prepararse por los procedimientos descritos en el presente documento, tales como por los procedimientos (a) a (g). Como alternativa, los compuestos de fórmula **25** pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **28**:



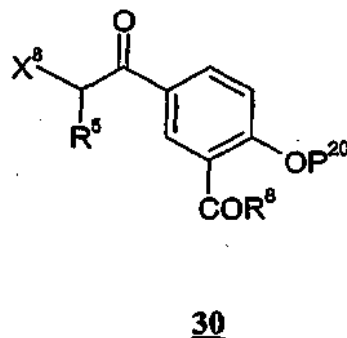
28

en la que R^8 representa $-CH_2OP^{19}$, $-CHO$, $-COOH$ o $-C(O)O$ alcoxi (C_{1-6}), tal como carbometoxi, R^9 representa $-OP^{18}$ y R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o R^9 y R^{10} juntos representan $=O$, con un agente reductor. Puede usarse en esta reacción cualquier agente reductor adecuado, que incluye, a modo de ejemplo, agentes reductores de hidruro de metal, tal como borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio y similares.

- 5 Los compuestos de fórmula **28** en los que R^9 y R^{10} juntos representan un grupo $=O$ pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 29:



o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula **30**:



- 10 en la que X^8 representa un grupo saliente, tal como bromo.

En referencia al procedimiento (i), son ejemplos de valores particulares para P^{21} , P^{22} y P^{23} : para P^{21} , hidrógeno o bencilo; para P^{22} hidrógeno o *terc*-butildimetilsililo; y para P^{23} hidrógeno o bencilo. En este procedimiento, grupos protectores bencilo se retiran convenientemente por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono; y un grupo *terc*-butildimetilsililo se retira convenientemente por tratamiento con fluoruro de hidrógeno, tal como trihidrofluoruro de trietilamina. Los compuestos de fórmula 26 pueden prepararse por los procedimientos descritos en el presente documento, tales como los procedimientos (a) a (g).

- 15 En referencia al procedimiento (j), son ejemplos de valores particulares para P^{24} , P^{25} y P^{26} : para P^{24} , hidrógeno o bencilo; para P^{25} hidrógeno o *terc*-butildimetilsililo; y para P^{26} hidrógeno o bencilo. En este proceso, los grupos protectores bencilo se retiran convenientemente por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono; y un grupo *terc*-butildimetilsililo se retira convenientemente por tratamiento con fluoruro de hidrógeno, tal como trihidrofluoruro de trietilamina. Los compuestos de fórmula 27 pueden prepararse por los procedimientos descritos en el presente documento, tales como los procedimientos (a) a (g).

- 25 Adicionalmente, los compuestos de fórmula I en la que R^6 y R^7 forman juntos $-NR^7_9C(O)-CR^{7h}R^7_i-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^7_p-$ pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula I correspondiente en la que R^6 y R^7 forman juntos $-NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$ o $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, por ejemplo por hidrogenación catalítica como se describe en el Ejemplo 6 en los sucesivos en el presente documento.

Se describen detalles adicionales con respecto a las condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para la preparación de compuestos representativos de esta invención o intermedios de los mismos en los Ejemplos mostrados a continuación.

30 Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los derivados de bifenilo de esta invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable que incluya, pero no se limite a, modos de administración inhalada, oral, nasal, tópica (incluyendo transdérmica) y parenteral. Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de esta invención, (es decir, base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo concreto de administración puede usarse en las composiciones farmacéuticas discutidas en el presente documento.

- 35

Por consiguiente, en uno de los aspectos de sus composiciones, esta invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, si se desea, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Típicamente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán desde alrededor del 0,01 a alrededor del 95 % en peso del agente activo; incluyendo, desde alrededor del 0,01 a alrededor del 30 % en peso; tal como desde alrededor del 0,01 a alrededor del 10 % en peso del agente activo.

Puede usarse cualquier vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de esta invención. La elección de un vehículo o excipiente, o combinaciones de vehículos o excipientes concretos, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar a un paciente o tipo de afección clínica o estado patológico concretos. En este sentido, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo de administración concreto está dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, los ingredientes para dichas composiciones están disponibles comercialmente de, por ejemplo, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa, (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceites de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y propilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; (21) gases propulsores comprimidos, tales como clorofluorocarbonos o hidrofluorocarbonos; y (22) otras sustancias compatibles atóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se preparan típicamente mediante la mezcla o combinación total y estrecha de un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si se necesita o se desea, la mezcla combinada uniformemente resultante puede modelarse o cargarse después en comprimidos, cápsulas; píldoras, envases, cartuchos, dispensadores y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para la administración inhalada. Las composiciones farmacéuticas para la administración inhalada estarán típicamente en la forma de un aerosol o un polvo. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de dispensación bien conocidos, tales como un inhalador nebulizador, un inhalador de dosis medida (IDM), un inhalador de polvo seco (IPS) o un dispositivo de dispensación similar.

En una realización específica de esta invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra mediante inhalación usando un inhalador nebulizador. Dichos dispositivos nebulizadores producen típicamente una corriente de aire de alta velocidad que provoca que la composición farmacéutica comprima el agente activo para rociarlo como una neblina que se transporta al interior del tracto respiratorio del paciente. Por consiguiente, cuando se formula para su uso en un inhalador nebulizador, el agente activo se disuelve típicamente en un vehículo adecuado para formar una solución. De forma alternativa, el agente activo puede micronizarse y combinarse con un vehículo adecuado para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable, en la que micronizado se define típicamente como tener alrededor del 90 % de las partículas o más con un diámetro de menos de alrededor de 10 μm . Los dispositivos nebulizadores adecuados se proporcionan comercialmente, por ejemplo, por PARI GmbH (Stamberg, Alemania). Otros dispositivos comerciales incluyen Respimat (Boehringer Ingelheim) y los desvelados, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. n.º 6.123.068 y en el documento WO 97/12687.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador nebulizador comprende una solución acuosa isotónica que comprende desde alrededor de 0,05 $\mu\text{g/ml}$ hasta alrededor de 10 mg/ml de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización específica de esta invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra mediante inhalación usando un inhalador de polvo seco. Dichos inhaladores de polvo seco administran típicamente el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en la corriente de aire del paciente durante la respiración. Con el fin de conseguir un polvo de flujo libre, el agente activo se formula típicamente con un excipiente

adecuado tal como lactosa o almidón.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador de polvo seco comprende lactosa seca que tiene un tamaño de partícula entre alrededor de 1 µm hasta alrededor de 100 µm y partículas micronizadas de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Dicha formulación en polvo seco puede fabricarse, por ejemplo, combinando la lactosa con el agente activo y después mezclando en seco los componentes. De forma alternativa, si se desea, el agente activo puede formularse sin un excipiente. La composición farmacéutica se carga después típicamente dentro de un dispensador de polvo seco, o dentro de cartuchos o cápsulas de inhalación para su uso con un dispositivo de dispensación de polvo seco.

10 Ejemplos de dispositivos inhaladores de dispensación de polvo seco incluyen Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (véase, p. ej., la Patente de EE.UU. n.º 5.035.237); Diskus (GlaxoSmithKline) (véase, p. ej., la patente de EE.UU. n.º 6.378.519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, Alemania) (véase, p. ej., la Patente de EE.UU. n.º 4.524.769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (véase, p. ej., la patente de EE.UU. n.º 4.353.365) y Handihaler (Boehringer Ingelheim). Más ejemplos de dispositivos IPS adecuados se describen en las patentes de EE.UU. n.º 5.415.162, 5.239.993, y 5.715.810 y las referencias citadas en ellas.

15 En otra realización específica más de esta invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo se administra mediante inhalación usando un inhalador de dosis medida. Dichos inhaladores de dosis medida descargan típicamente una cantidad medida del agente activo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usando gas propulsor comprimido. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas administradas mediante el uso de un inhalador de dosis medida comprenden típicamente una solución o suspensión del agente activo en un propulsor
20 licuado. Puede emplearse cualquier propulsor licuado adecuado, incluyendo clorofluorocarbonos, tales como CCl₃F, e hidrofluoroalcanos (HFA), tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, (HFA 227). Debido a problemas a cerca de que los clorofluorocarbonos afectan a la capa de ozono, se prefieren generalmente las formulaciones que contienen HFA. Los componentes adicionales opcionales de las formulaciones de HFA incluyen codisolventes, tales como etanol o pentano, y tensioactivos, tales como trioleato de sorbitano, ácido oleico, lecitina, y glicerina. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.225.183, el documento EP 0717987 A2, y el
25 documento WO 92/22286.

Una composición farmacéutica representativa para su uso en un inhalador de dosis medida comprende desde alrededor del 0,01 % a alrededor del 5 % en peso de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; desde alrededor del 0 % a alrededor del 20 % en peso de etanol; y desde
30 alrededor del 0 % a alrededor del 5 % en peso de tensioactivo; siendo el resto un propulsor de HFA.

Dichas composiciones se preparan típicamente mediante la adición de hidrofluoroalcano frío o a presión a un contenedor adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y después se combina con el propulsor. La formulación se carga después en un envase de aerosol, que forma parte de un dispositivo inhalador de dosis medida. En las patentes
35 de EE.UU. n.º 6.006.745 y 6.143.277 se proporcionan ejemplos de dispositivos inhaladores de dosis medida desarrollados específicamente para su uso con propulsores de HFA. De forma alternativa, puede prepararse una formulación en suspensión mediante deshidratación por pulverización de un recubrimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/53901 y WO 00/61108.

Para ejemplos adicionales de los procedimientos de preparación de partículas y formulaciones respirables, y dispositivos adecuados para la dosificación por inhalación véanse las patentes de EE.UU. n.º 6.268.533, 5.983.956, 5.874.063, y 6.221.398, y los documentos WO 99/55319 y WO 00/30614.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, obleas grageas, polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite; o como un elixir o jarabe; y similar; conteniendo cada una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como agente activo.
45

Cuando se pretenda la administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similar), las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenderán típicamente un compuesto de la presente invención como agente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. De forma opcional o alternativa, dichas formas de dosificación sólida también pueden comprender: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido salicílico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y/o carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la disolución, tales
50 como parafina; (6) acelerantes de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes hidratantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol, (8) absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y/o mezclas de los mismos. (10) agentes colorantes; y (11) agentes tamponadores.
55

Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, también pueden estar presentes conservantes y antioxidantes en las composiciones farmacéuticas de esta invención. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, cloruro de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA, de *butylated hydroxyanisole*) hidroxitolueno butilado (BHT, de *butylated hydroxytoluene*), lecitina, galato de propilo, alfa tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas; píldoras y similares, incluyen los usados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato acetato de celulosa (FAC), ftalato acetato de polivinilo (PVAP, de *polyvinyl acetate phthalate*), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico-ésteres de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa (TAC), carboximetilcelulosa (CMEC), succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, de *hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate*), y similares.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden formularse para proporcionar la liberación lenta o controlada del agente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables; u otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden formularse de modo que liberen únicamente el agente activo, o preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Si fuese apropiado, el agente activo también puede estar en forma microencapsulada, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas líquidas de dosificación adecuadas para la administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de dosificación líquida comprenden típicamente el agente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes solubilizadores y emulsionantes, tales como alcohol etílico alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (esp., aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, castor y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitano, y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del principio activo, pueden contener agentes suspensores tales como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Cuando se planean para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de esta invención se envasan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" significa una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar en un paciente, es decir, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, bien sola o bien en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitaria pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, y similares.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía transdérmica usando sistemas y excipientes conocidos de liberación transdérmica. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede mezclarse con potenciadores de la permeación, tales como polietilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarse en un parche o un sistema de liberación similar. Si se desea, pueden usarse en dichas composiciones transdérmicas excipientes adicionales incluyendo agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener también otros agentes terapéuticos que se coadministran con un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos seleccionados de entre otros broncodilatadores (p. ej., inhibidores de la FDE₃, moduladores de adenosina 2b y agonistas del receptor β_2 adrenérgico); agentes antiinflamatorios (p. ej., agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como corticosteroides; agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), e inhibidores de la FDE₄); otros antagonistas del receptor muscarínico (es decir, agentes anticolinérgicos); agentes antiinfecciosos (p. ej., antibióticos para grampositivos y gramnegativos o antivirales); antihistamínicos; inhibidores de la proteasa; y bloqueantes aferentes (p. ej., agonistas de D₂ y moduladores de neurocinina). Los otros agentes terapéuticos pueden usarse en forma de sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Además, si fuese apropiado, los otros agentes terapéuticos pueden usarse como estereoisómeros ópticamente puros.

Agonistas representativos del receptor β_2 adrenérgico que pueden usarse en combinación con, y además de, los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, salmeterol, salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol, terbutalina, albuterol, isoetarina, metaproterenol, bitolterol, pirbuterol, levalbuterol y similares, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otros agonistas del receptor β_2 adrenérgico que pueden usarse en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, 3-(4-{{6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino)-hexil}oxi}butil)bencenosulfonamida y 3-(-3-[[7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)-amino)heptil]oxi]-propil)bencenosulfonamida y compuestos relacionados desvelados en el documento WO 02/066422, publicado el 29 de agosto de 2002;

3-[3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)butil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona y compuestos relacionados desvelados en el documento WO 02/070490, publicado el 12 de septiembre de 2002; 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi)butil)-bencenosulfonamida, 3-(4-[[6-((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi)butil)-bencenosulfonamida, 5 3-(4-[[6-((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]oxi)butil)-bencenosulfonamida, *N*-(*tert*-butil)-3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]-oxi)butil)-bencenosulfonamida, *N*-(*tert*-butil)-3-(4-[[6-((2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]-oxi)butil)-bencenosulfonamida, *N*-(*tert*-butil)-3-(4-[[6-((2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]hexil]-oxi)butil)-bencenosulfonamida y compuestos relacionados desvelados en el documento WO 02/076933, publicado el 3 de octubre de 2002; 10 4-((1R)-2-[[6-(2-(2,6-diclorobencil)oxi)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxi)etil]-2-(hidroximetil)fenol y compuestos relacionados desvelados en el documento WO 03/024439, publicado el 27 de marzo de 2003; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Cuando se emplee, el agonista del adrenorreceptor β_2 estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, el agonista del adrenorreceptor β_2 estará presente en una cantidad suficiente para proporcionar desde alrededor de 0,05 μg hasta alrededor de 500 μg por 15 dosis.

Agentes antiinflamatorios esteroideos representativos que pueden usarse en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, metilprednisolona, prednisolona, dexametasona, propionato de fluticasona, éster S-fluorometílico de ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-carbotióico, éster S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-ilico de ácido 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotióico, ésteres de beclometasona (por ejemplo, el éster de 20 17-propionato o el éster de 17,21-dipropionato), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (p. ej., el éster furoato), acetona de triamcinolona, rofleponida, ciclesonida, propionato de butixocort, RPR-106541, ST-126 y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Cuando se emplee, el agente antiinflamatorio esteroideo estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz. Típicamente, el agente antiinflamatorio esteroideo estará presente en una cantidad suficiente para proporcionar desde alrededor de 0,05 μg hasta alrededor de 500 μg por dosis. 25

Otras combinaciones apropiadas incluyen, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, p. ej., AINE (tales como cromoglicato sódico; nedocromil sódico, inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE) (por ejemplo, inhibidores de la FDE4 o inhibidores mixtos de FDE3/FDE4), antagonistas de leucotrienos (p. ej., montelukast); inhibidores de la síntesis de 30 leucotrienos; inhibidores de iNOS, inhibidores de la proteasa, tales como inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas o antagonistas del receptor de adenosina (p. ej., agonistas de adenosina 2a), agonistas de citocinas (p. ej., antagonistas de quimiocinas tales como, un anticuerpo de interleucina (anticuerpo IL), específicamente, una terapia de IL-4, una terapia de IL-13, o una combinación de las mismas); inhibidores de la síntesis de citocinas.

Por ejemplo, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (FDE4) o inhibidores mixtos de FDE3/FDE4 representativos que pueden usarse en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a ácido 35 *cis*-4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona; *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico y similares, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otros inhibidores de la FDE4 o inhibidores mixtos de FDE3/FDE4 incluyen AWD-12-281 40 (elbion); NCS-613 (INSERM); D-4418 (Chiroscience y Schering-Plough; CI-1018 o PD-168787 (Pfizer); compuestos de benzodioxol desvelados en el documento WO99/16766 (Kyowa Hakko); K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (Napp); roflumilast (Byk-Gulden); compuestos de ftalacina desvelados en el documento WO99/47505 (Byk-Gulden); Pumafentrina (Byk-Gulden, actualmente Altana); arofilina (Almirall-Prodesfarma); VM554/UM565 (Vernalis); T-440 45 (Tanabe Seiyaku); y T2585 (Tanabe Seiyaku).

Antagonistas muscarínicos representativos (es decir, agentes anticolinérgicos) que pueden usarse en combinación con, y además de, los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, atropina, sulfato de atropina, óxido de atropina, nitrato de metilatropina, bromhidrato de homatropina, hiosciamina (*d*, *l*) bromhidrato, bromhidrato de escopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, metantelina, bromuro de propantelina, metilbromuro de anisotropina, bromuro de clidinio, copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetilo (Pathilone), metilsulfato de hexociclo, clorhidrato de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina, AF-DX 116 y metocetamina y similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. o para aquellos compuestos enumerados como una sal, una sal alternativa farmacéuticamente aceptable de los mismos. 50

Antagonistas muscarínicos representativos (es decir, antagonistas del receptor H_1 que pueden usarse en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, etanolaminas, tales como maleato de carbinoxamina, fumarato de clemastina, dimenhidrato y clorhidrato de difenilhidramina; etilendiaminas, tales como maleato de pirlamina, clorhidrato de tripelenamina y citrato de tripelenamina; alquilaminas, tales como clorfeniramina y acrivastina piperazinas, tales como clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, clorhidrato de ciclizina, lactato de ciclizina, clorhidrato de meclizina y clorhidrato de cetirizina; piperidinas, tales como astemizol, clorhidrato de levocabastina, loratadina o su análogo descarboetoxi, clorhidrato de tarfenadina y fexofenadina; clorhidrato de azelastina; y similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o, para aquellos compuestos 55 60

enumerados como una sal, una sal alternativa farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las dosis adecuadas para los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención están en el intervalo de alrededor de 0,05 g/día a alrededor de 100 mg/día.

Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

5 Ejemplo de formulación A

Se prepara un polvo seco para su administración mediante inhalación de la forma siguiente:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0,2 mg
Lactosa	25 mg

10 Procedimiento representativo: El compuesto de la invención se microniza y después se mezcla con lactosa. Esta combinación mezclada se carga después en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra usando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación B

Se prepara una formulación en polvo seco para su uso en un dispositivo de inhalación de polvo seco de la forma siguiente:

15 Procedimiento representativo: Se prepara una composición farmacéutica que tiene una proporción de volumen de formulación de compuesto micronizado de la invención a lactosa de 1:200. La composición se envasa en un dispositivo de inhalación de polvo seco capaz de dispensar entre alrededor de 10 µg y alrededor de 100 µg del compuesto de la invención por dosis.

Ejemplo de formulación C

20 Se prepara un polvo seco para su administración mediante inhalación en un inhalador de dosis medida de la forma siguiente:

25 Procedimiento representativo: Se prepara una suspensión que contiene un 5 % en peso de un compuesto de la invención y 0,1 % en peso de lecitina mediante dispersión de 10 g del compuesto de la invención como partículas micronizadas con un tamaño medio menor de 10 µm en una solución formada a partir de 0,2 g de lecitina disuelta en 200 ml de agua desmineralizada. La suspensión se deshidrata por pulverización y el material resultante se microniza en partículas que tienen un diámetro medio menor de 1,5 µm. Las partículas se cargan en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano a presión.

Ejemplo de formulación D

Se prepara una composición farmacéutica para su uso en un inhalador de dosis medida de la forma siguiente:

30 Procedimiento representativo: Se prepara una suspensión que contiene un 5 % del compuesto de la invención, un 0,5 % de lecitina, y un 0,5 % de trehalosa mediante dispersión de 5 g del ingrediente activo como partículas micronizadas con un tamaño medio menor de 10 µm en una solución coloidal formada a partir de 0,5 g de trehalosa y 0,5 g de lecitina disueltos en in 100 ml de agua desmineralizada. La suspensión se deshidrata por pulverización y el material resultante se microniza en partículas que tienen un diámetro medio menor de 1,5 µm. Las partículas se cargan en envases con 35 1,1,1,2-tetrafluoroetano a presión.

Ejemplo de formulación E

Se prepara una composición farmacéutica para su uso en un inhalador nebulizador de la forma siguiente:

40 Procedimiento representativo: Se prepara una formulación en aerosol para su uso en un nebulizador mediante la disolución de 0,1 mg del compuesto de la invención en 1 ml de una solución de cloruro sódico al 0,9 % acidificada con ácido cítrico. La mezcla se agita y se somete a ultrasonido hasta que el agente activo se disuelva. El pH de la solución se ajusta a un valor en el intervalo desde 3 hasta 8 mediante la adición lenta de NaOH.

Ejemplo de formulación F

Se preparan cápsulas duras para su administración oral de la forma siguiente:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	250 mg
Lactosa (deshidratada por pulverización)	200 mg
Estearato de magnesio	10 mg

- 5 Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan completamente y después se cargan dentro de una cápsula dura de gelatina (460 mg de composición por cápsula).

Ejemplo de formulación G

Se prepara una suspensión para su administración oral de la forma siguiente:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico,	0,5 g
Cloruro sódico,	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Popilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

10

Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg de agente activo por 10 ml de suspensión.

Ejemplo de formulación H

Se prepara una formulación inyectable de la forma siguiente:

Ingredientes	Cantidad,
Compuesto de la invención	0,2 g
Tampón acetato sódico (0,4 M)	2,0 ml,
HCl (0,5 N) o NaOH (0,5 N)	c.s. hasta pH 4
Agua (destilada estéril)	c.s. hasta 20 ml

15

Procedimiento representativo: Los ingredientes anteriores se mezclan y el pH se ajusta a $4 \pm 0,5$ usando HCl 0,5 N o NaOH 0,5 N.

Utilidad

5 Los derivados de bifenilo de esta invención poseen tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico, dichos compuestos son útiles para tratar afecciones clínicas mediadas por receptores β_2 adrenérgicos o receptores muscarínicos, es decir, afecciones clínicas que mejoran mediante el tratamiento con un agonista del receptor β_2 adrenérgico o un antagonista del receptor muscarínico. Dichas afecciones clínicas incluyen, a modo de ejemplo, trastornos pulmonares o enfermedades asociadas con obstrucción reversible de las vías respiratorias, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p. ej., bronquitis crónica y sibilante y 10 enfisema), asma, fibrosis pulmonar y similares. Otras afecciones que pueden tratarse incluyen parto prematuro, depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades dermatológicas (p. ej., enfermedades dermatológicas inflamatorias, alérgicas, psoriásicas y proliferativas, afecciones en las que sea deseable reducir la acidez péptica (p. ej., úlcera péptica y gástrica) y atrofia muscular.

15 Por consiguiente, en una realización, esta invención se dirige a los compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno pulmonar, comprendiendo el procedimiento la administración a un paciente con necesidad de tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se usen para tratar un trastorno pulmonar, Los compuestos de esta invención se administrarán típicamente mediante inhalación en dosis múltiples por día, en una dosis individual diaria o en una dosis individual semanal. En general, la dosis para tratar un trastorno pulmonar oscilará 20 desde alrededor de 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta alrededor de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$.

25 Cuando se administran mediante inhalación, los compuestos de esta invención tienen típicamente el efecto de proporcionar broncodilatación. Por consiguiente, en otro de sus aspectos del procedimiento, esta invención se dirige a los compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para proporcionar broncodilatación en un paciente, comprendiendo el procedimiento la administración a un paciente que requiere broncodilatación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En general, la dosis para proporcionar broncodilatación oscilará desde alrededor de 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta alrededor de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$.

30 En una realización, esta invención se dirige a los compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma, comprendiendo el procedimiento la administración a un paciente con necesidad de tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o a una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se usen para tratar la EPOC o el asma, los compuestos de esta invención se administrarán típicamente mediante inhalación en dosis múltiples por día o en una dosis individual diaria. En general, la dosis para tratar la EPOC o el asma oscilará desde alrededor de 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ hasta alrededor de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$.

35 Tal como se usa en el presente documento, la EPOC incluye bronquitis obstructiva crónica y enfisema (véase, por ejemplo, Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engl J Med 2000: 343:269-78).

40 Cuando se usan para tratar un trastorno pulmonar, los compuestos de esta invención se administran opcionalmente en combinación con otros agentes terapéuticos. En particular, mediante la combinación de los compuestos de esta invención con un agente antiinflamatorio esteroideo (p. ej., un corticosteroide), las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden proporcionar triple terapia, es decir, agonista del receptor β_2 adrenérgico, antagonista del receptor muscarínico y actividad antiinflamatoria, usando únicamente dos componentes activos. Dado que las composiciones farmacéuticas que contienen dos componentes activos son típicamente más fáciles de formular en comparación con las composiciones que contienen tres componentes activos, dichas composiciones de dos componentes proporcionan una ventaja sobre las composiciones que contienen tres componentes activos. Por 45 consiguiente, en una realización particular, las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de esta invención comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio esteroideo.

50 Los compuestos de esta invención presentan actividad, tanto antagonista del receptor muscarínico como agonista del receptor β_2 adrenérgico. Por consiguiente, Entre otras propiedades, los compuestos de particular interés son aquellos que demuestran un valor inhibitorio de la constante K para la unión al receptor muscarínico M_3 y un valor de EC_{50} para la actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico de menos de alrededor de 100 nM; concretamente, menos de 10 nM. Entre estos compuestos, los compuestos de especial interés incluyen los que tienen actividad muscarínica, expresada en cuanto a la constante de inhibición K_i para la unión al receptor muscarínico M_3 , que equivale aproximadamente a la actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico del compuesto, expresada en cuanto a la mitad de la concentración máxima eficaz EC_{50} , determinada en los ensayos *in vitro* descritos en el presente documento, o en ensayos similares. 55 Por ejemplo, son compuestos de particular interés los que tienen una proporción de la constante de inhibición K_i para el receptor muscarínico M_3 con respecto a la EC_{50} para el receptor β_2 adrenérgico que oscila desde alrededor de 30:1 hasta alrededor de 1:30; incluyendo alrededor de 20:1 hasta alrededor de 1:20; tal como alrededor de 10:1 hasta alrededor de 1:10.

En uno de sus aspectos del procedimiento, la presente invención también proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno pulmonar, comprendiendo el procedimiento la administración a un paciente con necesidad de tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene actividad, tanto antagonista del receptor muscarínico como agonista del receptor β_2 adrenérgico. En una realización particular de este procedimiento, el compuesto administrado tiene una constante de inhibición K_i para el receptor muscarínico M_3 que es menor de alrededor de 100 nM y una mitad de concentración máxima eficaz EC_{50} para la actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico que es menor de alrededor de 100 nM. En otra realización, el procedimiento para tratar un trastorno pulmonar comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para el cual la proporción de la constante de inhibición K_i para el receptor muscarínico M_3 con respecto a la EC_{50} para la actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico que está entre alrededor de 30:1 y alrededor de 1:30.

Dado que los compuestos de esta invención poseen tanto actividad agonista β_2 adrenérgica como actividad antagonista del receptor muscarínico, dichos compuestos también son útiles como herramientas para la investigación o el estudio de sistemas o muestras biológicas que tienen receptores β_2 adrenérgicos o receptores muscarínicos, o para el descubrimiento de nuevos compuestos que tengan tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico. Dichos sistemas o muestras biológicas pueden comprender receptores β_2 adrenérgicos y/o receptores muscarínicos. Cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tenga receptores β_2 adrenérgicos y/o receptores muscarínicos pueden emplearse en dichos estudios, los cuales pueden llevarse a cabo, bien *in vitro* o bien *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicas representativos adecuados para dichos estudios incluyen, pero no se limitan a, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras de tejido, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, etc.), y similares.

En esta realización, se pone en contacto un sistema o muestra biológica que comprende un receptor β_2 adrenérgico o un receptor muscarínico con una cantidad agonista de receptor β_2 adrenérgico o agonista del receptor muscarínico de un compuesto de esta invención. Los efectos se determinan después usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de unión de radioligando y ensayos funcionales. Dichos ensayos funcionales incluyen cambios mediados por ligando en el de adenosina monofosfato cíclico intracelular (AMPC), cambios mediados por ligando en la actividad de la enzima adenilil ciclasa (que sintetiza AMPC), cambios mediados por ligando en la incorporación de guanosina 5'-O-(γ -tio)trifosfato ($[^{35}\text{S}]\text{GTP S}$) dentro de membranas aisladas por medio del intercambio de $[^{35}\text{S}]\text{GTP S}$ por GDP catalizado por receptor, cambios mediados por ligando en los iones de calcio intracelular libre (determinados, por ejemplo, con un lector de placas de fluorescencia ligada a imagen o FLIPR® (de *fluorescence-linked imaging plate reader*) de Molecular Devices, Inc.). un compuesto de esta invención agonizará o causará la activación de un receptor β_2 adrenérgico y antagonizará o reducirá la activación de los receptores muscarínicos en cualquiera de los ensayos funcionales enumerados anteriormente, o los ensayos de naturaleza similar. La cantidad de compuesto usado en estos estudios oscilará típicamente desde alrededor de 0,1 nanomolar hasta alrededor de 100 nanomolar.

Además, los compuestos de esta invención pueden usarse como herramientas de investigación para el descubrimiento de nuevos compuestos que tengan tanto actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico como actividad antagonista del receptor muscarínico. En esta realización, los datos de unión a un receptor β_2 adrenérgico y de unión a un receptor muscarínico (por ejemplo, determinados mediante ensayos *in vitro* de desplazamiento de radioligando) para un compuesto de análisis o un grupo de compuestos de análisis se comparan con los datos de unión al receptor β_2 adrenérgico y al receptor muscarínico para un compuesto de esta invención para identificar aquellos compuestos de análisis que tengan una unión aproximadamente equivalente o superior al receptor β_2 adrenérgico y/o al receptor muscarínico, en caso de haberlas. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos del ensayo para identificar compuestos de análisis de interés.

En algunos casos, los compuestos de esta invención pueden poseer, bien actividad antagonista débil de receptor de muscarina débil o bien actividad agonista débil del receptor β_2 adrenérgico. En estos casos, los expertos habituales en la técnica reconocerán que dichos compuestos siguen teniendo utilidad principalmente, bien como un agonista del receptor β_2 adrenérgico, o bien como un antagonista del receptor muscarínico, respectivamente.

Las propiedades y utilidad de los compuestos de esta invención pueden demostrarse usando diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se describen ensayos representativos con más detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para ilustrar realizaciones específicas de esta invención.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa y cualquier otra abreviatura usada en el presente documento y no definida tienen su significado convencional:

AC	adenilil ciclasa
Ach	acetilcolina

	ATCC	Colección de cultivos tipo americano
	BSA	albumina de suero bovino
	AMPc	monofosfato de 3'-5'adenosina cíclica
	CHO	Ovario de hámster chino
5	cM ₅	receptor M ₅ de chimpancé clonado
	DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	dPBS	solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
	DMEM	medio de Eagle modificado por Dulbecco
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
	Emax	máxima eficacia
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
15	FBS	suero bovino fetal
	FLIPR	lector de placas de imágenes fluorométrico
	Gly	glicina
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HBSS	solución salina tamponada de Hank
20	HEK	células de riñón de embriones de seres humanos
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
	hM ₁	receptor M ₁ de ser humano clonado
	hM ₂	receptor M ₂ de ser humano clonado
	hM ₃	receptor M ₃ de ser humano clonado
25	hM ₄	receptor M ₄ de ser humano clonado
	hM ₅	receptor M ₅ de ser humano clonado
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IBMX	3-isobutil-1-metilxantina
	%Eff	% de eficacia
30	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
	rpm	rotaciones por minuto
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
35	Tris	tris(hidroximetil)aminometano

A menos que se indique otra cosa, reactivos, materiales de partida y disolventes se compraron de proveedores comerciales (tal como Aldrich, Fluka, Sigma y similares) y se usaron sin purificación adicional.

En los ejemplos descritos a continuación, el análisis por HPLC se realizó usando un Agilent (Palo Alto, CA) Series 1100 instrument con columnas Zorbax Bonus RP 2,1 x 50 mm, suministradas por Agilent, (una columna C14), que tienen un tamaño de partícula de 3,5 micrómetros. La detección fue por absorbancia de UV a 214 nm. Se obtuvieron datos HPLC 40 10-70 con un caudal de 0,5 ml/minuto de B al 10 %-70 % durante 6 minutos. La fase móvil A fue del 2 % - 98 % - ACN al 0,1 %-H₂O-TFA; y la fase móvil B fue del 90 % - 10 % - ACN al 0,1 %-H₂O-TFA. Usando las fases móviles A y B descritas anteriormente, se obtuvieron datos HPLC 5-35 y datos HPLC 10-90 data con un gradiente de 5 minutos.

Se obtuvieron datos por cromatografía líquida de espectrometría de masas (CLEM) obtuvieron con un Applied Biosystems (Foster City, CA) model API-150EX instrument. Se obtuvieron datos CLEM 10-90 con una fase móvil B del 45 10 % - 90 % durante un gradiente de 5 minutos.

La purificación a pequeña escala se realizó usando un sistema API 150EX Prep Workstation de Applied Biosystems. La fase móvil fue A: agua+ 0,05 % v/v TFA; y B: acetonitrilo + 0,05 % v/v TFA. Para las matrices (normalmente se recuperan aproximadamente de 3 a 50 mg del tamaño de la muestra) se usaron las siguientes condiciones: 20 ml/min caudal; gradientes de 15 min y una columna de 20 mm x 50 mm Prism RP con partículas de 5 micrómetros (Thermo 50 Hypersil-Keystone, Bellefonte, PA). Para purificaciones a gran escala (normalmente mayor que 100 mg de muestra en bruto), se usaron las siguientes condiciones: 60 ml/min caudal; gradientes de 30 min y una columna de 41,4 mm x 250 mm Microsorb BDS con partículas de 10 micrómetros (Varian, Palo Alto, CA).

La rotación específica para compuestos quirales (indicado como $[\alpha]_D^{20}$) se midió usando un polarímetro Jasco (Model P-1010) con una fuente de luz halógena de tungsteno y un filtro de 589 nm a 20 °C. Las muestras de los compuestos de ensayo normalmente se midieron a 1 mg/ml de agua. 55

Preparación 1

***N*,1'-Bifenil-2-il-*N'*-4-(1-bencil)piperidinilurea**

Se disolvió bifenil-2-isocianato (50 g, 256 mmol) en acetonitrilo (400 ml) a temperatura ambiente. Después de enfriar a

0 °C, se añadió una solución de 4-amino-*N*-bencilpiperidina (48,8 g, 256 mmol) en acetonitrilo (400 ml) durante 5 min. Inmediatamente se observó un precipitado. Después de 15 min, se añadió acetonitrilo (600 ml), y la mezcla viscosa resultante se agitó durante 12 h a 35 °C. Después, los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con acetonitrilo frío, después se secaron al vacío, produciendo el compuesto del título (100 g, rendimiento del 98 %). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₅H₂₇N₃O 386,22; encontrado 386,3.

Preparación 2

N-1,1'-Bifenil-2-il-*N'*-4-piperidinilurea

El producto de la Preparación 1 (20 g, 52 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol anhidro y DMF anhidra (3:1,800 ml). Se añadió ácido clorhídrico acuoso (0,75 ml de una solución conc. al 37 %, 7,6 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de la solución vigorosamente durante 20 min. Se añadió un catalizador de Pearlman (Pd(OH)₂, 5 g) en una corriente de nitrógeno, antes de colocar la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 días y después se pasó dos veces a través de lechos de Celite para retirar el catalizador. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título (13 g, rendimiento del 85 %). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₈H₂₁N₃O 296,17; encontrado 296,0.

Como alternativa, se sintetizó *N*-1,1'-bifenil-2-il-*N'*-4-piperidinilurea calentando juntos bifenil-2-isocianato (50 g, 256 mmol) y 4-amino-*N*-bencilpiperidina (51,1 g, 269 mmol) a 70 °C durante 12 h (la reacción se controló por CLEM). La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se añadió etanol (500 ml), seguido de adición lenta de ácido clorhídrico 6 M (95 ml). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió formiato de amonio (48,4 g, 768 mmol) a la mezcla de reacción y se burbujeó vigorosamente gas nitrógeno a través de la solución durante 20 min, antes de añadir paladio (al 10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (10 g). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 12 h, y después se filtró a través de una capa de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo en bruto se le añadió ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y se añadió hidróxido sódico 10 N para ajustar el pH a 12. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (71,7 g, rendimiento del 95 %). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₁₈H₂₁N₃O 296,17; encontrado 296,0.

Preparación 3

N-1,1'-Bifenil-2-il-*N'*-4-[1-(9-hidroxinonil)]piperidinilurea

Se añadió 9-bromo-1-nonanol (4,84 g, 21,7 mmol) a una solución en agitación del producto de la Preparación 2 (5,8 g, 19,7 mmol) y diisopropiletilamina (10,29 ml, 59,1 mmol) en acetonitrilo (99 ml) a 50 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml) y se secó (sulfato de magnesio). El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sistema diclorometano:metanol:amoniac) para producir el compuesto del título (7,1 g, 16,2 mmol, rendimiento del 82 %).

Preparación 4

N-1,1'-Bifenil-2-il-*N'*-4-[1-(9-oxononil)]piperidinilurea

Se añadió dimetilsulfóxido (490 µl, 6,9 mmol), seguido de diisopropiletilamina (324 µl, 3,45 mmol) a una solución del producto de la Preparación 3 (500 mg, 1,15 mmol) en diclorometano (11,5 ml) a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 15 min, y después se añadió en porciones un complejo trióxido de azufre-piridina (549 mg, 3,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 1 h, y después se añadió agua (10 ml). Después, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (10 ml) y se secó (sulfato sódico). El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (475 mg, 1,09 mmol, rendimiento del 95 %). HPLC (10-70) T_r = 3,39.

Preparación 5

N-1,1'-Bifenil-2-il-*N'*-4-[1-(9-aminononil)]piperidinilurea

Se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (1,5 g) a una solución en agitación del producto de la Preparación 4 (1,58 g, 3,63 mmol) y bencilamina (516 µl, 4,72 mmol) en metanol (36,3 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (10 ml). El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,50 g, 3,45 mmol, rendimiento del 95 %). HPLC (10-70) T_r = 2,35; EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₇H₄₀N₄O₁ 437,06; encontrado 437,5.

Preparación 6**8-Benciloxi-5-(2,2-dihidroxiacetil)-1H-quinolin-2-ona****(a) 8-Acetoxi-1H-quinolin-2-ona**

5 Se calentaron 8-hidroxiquinolina-*N*-óxido (160,0 g, 1,0 mol), disponible en el mercado de Aldrich, Milwaukee, WI, y acético anhídrido (800 ml, 8,4 mol) a 100 °C durante 3 h y después se enfrió en hielo. El producto se recogió en un embudo Buchner, se lavó con acético anhídrido (2 x 100 ml) y se secó a presión reducida para dar 8-acetoxi-1H-quinolin-2-ona (144 g) en forma de un sólido.

(b) 5-Acetil-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona

10 Una suspensión de cloruro de aluminio (85,7 g, 640 mmol) en 1,2-dicloroetano (280 ml) se enfrió en hielo, y se añadió el producto de la etapa (a) (56,8 g, 280 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se calentó a 85 °C. Después de 30 min, se añadió cloruro de acetilo (1,5 ml, 21 mmol) y la mezcla se calentó 60 min adicionales. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió ácido clorhídrico 1 N (3 l) a 0 °C con buena agitación. Después de agitar durante 2 h, los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, se lavó con agua (3 x 250 ml) y se secó a presión reducida. El producto en bruto se aisló a partir de varios lotes (135 g) se combinó y se trituró con diclorometano (4 l) durante 6 h. El producto se recogió en un embudo Buchner y se secó a presión reducida para dar 5-acetil-8-hidroxi-2(1H)-quinolinona (121 g).

(c) 5-Acetil-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona

20 Al producto de la etapa (b) (37,7 g, 186 mmol) se le añadieron *N,N*-dimetilformamida (200 ml) y carbonato potásico (34,5 g, 250 mmol), seguido de bromuro de bencilo (31,8 g, 186 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 horas y después se vertió en cloruro sódico saturado (3,5 l) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. El producto se recogió y se secó en un embudo Buchner durante 1 hora, y los sólidos resultantes se disolvieron en diclorometano (2 l) y esta mezcla se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró a través de una capa de Celite que se lavó después con diclorometano (5 x 200 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a sequedad y los sólidos resultantes se trituraron con éter (500 ml) durante 2 h. El producto se recogió en un embudo Buchner, se lavó con éter (2 x 250 ml) y se secó a presión reducida para dar 5-acetil-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona (44 g) en forma de un polvo.

(d) 8-Benciloxi-5-(2,2-dihidroxiacetil)-1H-quinolin-2-ona

30 A una suspensión del producto de la etapa (c) (10,0 g, 34,1 mmol) en DMSO (60 ml) se le añadió una solución al 48 % de ácido bromhídrico p/p (11,8 ml, 102,3 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,0 h antes de enfriarse a 0 °C. El producto se recogió en un embudo Buchner, después se secó a presión reducida para dar 8-benciloxi-5-(2,2-dihidroxi-acetil)-1H-quinolin-2-ona (12,2 g) en forma de un sólido.

Preparación 7**1-(1-{9-[2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)2-hidroxi-etilamino]nonil}piperidin-4-il)-3-bifenil-2-ilurea**

35 Los productos de la Preparación 5 (183 mg, 0,42 mmol) y la Preparación 6 (149 mg, 0,46 mmol) se agitaron en dicloroetano (4,2 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (267 mg, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5-10 % en diclorometano, hidróxido de amonio al 0,5 %) para dar el compuesto del título (144 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 48 %). HPLC (10-70) $T_r = 3,48$; EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{45}H_{55}N_5O_4$ 730,4; encontrado 730,7.

Ejemplo 1**1-Bifenil-2-il-3-(1-{9-[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il)urea**

45 Se añadió (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (63 mg) a una solución en agitación del producto de la Preparación 7 (144 mg, 0,20 mmol) en metanol (2 ml) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno. Después de 12 h de agitación, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol (2 ml) y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (10 mg). HPLC (10-70) $T_r = 2,8$; EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{38}H_{49}N_5O_4$ 640,3; encontrado 640,5.

Preparación 8**Piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

50 Bifenil-2-isocianato (97,5 g, 521 mmol) y 4-hidroxi-1-bencilpiperidina (105 g, 549 mmol), ambos disponibles en el mercado de Aldrich, Milwaukee, WI, se calentaron juntos a 70 °C durante 12 h, tiempo durante el cual la formación de

1-bencilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico se controló por CLEM. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se añadió etanol (1 l), y después se añadió lentamente ácido clorhídrico 6 M (191 ml). Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió formiato de amonio (98,5 g, 1,56 mol) y se burbujeó vigorosamente gas nitrógeno a través de la solución durante 20 min. Después, se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (20 g). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 12 h y después se filtró a través de una capa de Celite. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 M (40 ml) al residuo en bruto. Después, se añadió hidróxido sódico (10 N) para ajustar el pH a 12. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y se secó (sulfato de magnesio), y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (155 g, 100 %). HPLC (10-70) $T_r = 2,52$; EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{18}H_{20}N_2O_2$ 297,15; encontrado 297,3.

Preparación 9

N,N-(Di-*terc*-butoxicarbonil)-9-bromononilamina

Una solución de di-*terc*-butoxicarbonilamina (3,15 g, 14,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,28 ml) se enfrió a 0 °C durante aproximadamente 10 min. Se añadió hidruro sódico, al 60 % en aceite mineral (0,58 g, 14,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una solución de 1,9-dibromononano (2,46 ml, 12,1 mmol) en dimetilformamida (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de 24 h, el análisis de EM mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título. EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{19}H_{36}N_1O_4Br$ 423,18; encontrado 423.

Preparación 10

1-(9-Di-*terc*-butoxicarbonilamino)nonil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Una mezcla de 1:1 acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se añadió a los productos de la Preparación 8 (3,0 g, 10,1 mmol) y la Preparación 9 (5,1 g, 12,2 mmol) y trietilamina (1,42 ml, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se controló por análisis por CLEM. Después, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir 6,5 g de aceite en bruto. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (3 g). EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{37}H_{55}N_3O_6$ 638,41; encontrado 639.

Preparación 11

1-(9-Aminononil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Se añadió ácido trifluoroacético (11 ml) a una solución del producto de la Preparación 10 (7,2 g, 11,3 mmol) en diclorometano (56 ml). Después de 2 h, el análisis por CLEM mostró que la reacción se completó. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se diluyó con acetato de etilo (75 ml). Después, se añadió hidróxido sódico (1 N) hasta que el pH de la mezcla alcanzó 14. Después, la fase orgánica se recogió y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,5 g). EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{27}H_{39}N_3O_2$ 438,30; encontrado 439.

Preparación 12

1-{9-[2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxi-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 11 (196 mg, 0,43 mmol) se disolvió en dicloroetano (4 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (101 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 min y después se añadió 8-benciloxi-5-(2,2-dihidroxiacetil)-1H-quinolin-2-ona (Preparación 6) (141 mg, 0,43 mmol). El análisis por CLEM mostró que la reacción se completó después de 2 h. Se añadió metanol (1 ml) a la mezcla de reacción y después se añadió lentamente borohidruro sódico (18 mg, 0,48 mmol). Después de 1 hora, el análisis por CLEM mostró que la reacción se completó. Después, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y esta mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (10 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar 315 mg de un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 10 % en dicloroetano para proporcionar el compuesto del título (64 mg). EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{43}H_{55}N_4O_5$ 730,40; encontrado 731.

55

Ejemplo 2**Ditrifluoroacetato del 1-{9-[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

5 Una solución del producto de la Preparación 12 (64 mg, 0,09 mmol) en metanol (450 ml) se enjuagó con nitrógeno. Después, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 10 mg) y la mezcla de reacción se puso en un globo que contenía hidrógeno y se agitó. El análisis por CLEM mostró que la reacción se completó después de 9 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido crujiente de color amarillo. El sólido se purificó por HPLC preparativa (5-35 durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título (19 mg). EM m/z: $[M + H^+]$ calc. para $C_{38}H_{48}N_4O_5$ 641,36; encontrado 641.

10 Preparación 13**8-Benciloxi-5-[(R)-2-bromo-1-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-quinolin-2-ona****(a) 8-Benciloxi-5-(2-Bromoacetil)-1H-quinolin-2-ona**

15 Se disolvió 5-acetil-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona (Preparación 6) (20,0 g, 68,2 mmol) en diclorometano (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (10,4 ml, 82,0 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se calentó a temperatura ambiente para dar una solución espesa. La suspensión se calentó a 45 °C (baño de aceite) y se añadió una solución de bromo (11,5 g, 72,0 mmol) en diclorometano (100 ml) durante 40 min. La mezcla se mantuvo a 45 °C durante 15 min más y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se trituró con carbonato sódico acuoso al 10 % (200 ml) durante 1 hora. Los sólidos se recogieron en un embudo Buchner, se lavaron con agua (4 x 100 ml) y se secaron a presión reducida. El producto de dos experimentos se combinó para la purificación. El producto en bruto (52 g) se trituró con metanol al 50 % en cloroformo (500 ml) durante 1 hora. El producto se recogió en un embudo Buchner y se lavó con metanol al 50 % en cloroformo (2 x 50 ml) y metanol (2 x 50 ml). El sólido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (34,1 g) en forma de un polvo.

(b) 8-Benciloxi-5-((R)-2-bromo-1-hidroxietil)-1H-quinolin-2-ona

25 Se combinaron (R)-(+)- α,α -difenílprolinol (30,0 g, 117 mmol) y trimetilboroxina (11,1 ml, 78 mmol) en tolueno (300 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se puso en un baño de aceite a 150 °C y el líquido se retiró por destilación. Se añadió tolueno en alícuotas de 20 ml y la destilación continuó durante 4 h. Se añadieron un total de 300 ml de tolueno. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Una alícuota de 500 μ l se evaporó a sequedad y se pesó (246 mg) para determinar que la concentración del catalizador fue 1,8 M.

30 Se colocó 8-benciloxi 5-(2-bromoacetil)-1H-quinolin-2-ona (90,0 g, 243 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se añadió tetrahidrofurano (900 ml) seguido del catalizador descrito anteriormente (1,8 M en tolueno, 15 ml, 27 mmol). La suspensión se enfrió a 10 \pm 65 °C en un baño de hielo/isopropanol. Se añadió borano (1,0 M en THF, 294 ml, 294 mmol) durante 4 h. Después, la reacción se agitó 45 min más a -10 °C y después se añadió lentamente metanol (250 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo en ebullición (1,3 l), se filtró en caliente y después se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales se filtraron, se lavaron con acetonitrilo y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (72,5 g, 196 mmol, rendimiento del 81 %, 95 % ee, 95 % puro por HPLC).

(c) 8-Benciloxi-5-[(R)-2-bromo-1-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-quinolin-2-ona

40 Al producto de la etapa (b) (70,2 g, 189 mmol) se le añadió *N,N*-dimetilformamida (260 ml) y esta mezcla se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2,6-lutidina (40,3 g, 376 mmol) durante 5 min y después se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (99,8 g, 378 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió gota a gota metanol (45 ml) durante 10 min y la mezcla se repartió entre acetato de etilo/ciclohexano(1:1,500 ml) y agua/salmuera (1:1,500 ml). Los extractos orgánicos se lavaron dos veces más con agua/salmuera (1:1, 500 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo claro. Se añadieron dos porciones separadas de ciclohexano (400 ml) al aceite y la destilación continuó hasta que se formó una suspensión espesa de color blanca. Se añadió ciclohexano (300 ml) a la suspensión y los cristales de color blanco resultantes se filtraron, se lavaron con ciclohexano (300 ml) y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (75,4 g, 151 mmol, rendimiento del 80 %, 98,6 % ee).

Preparación 14**50 1-{9-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

El producto de la Preparación 13 (3,9 g, 8,17 mmol) se añadió a una solución del producto de la Preparación 11 (5,0 g, 11,4 mmol) en THF (20 ml), seguido de bicarbonato sódico (2,0 g, 24,5 mmol) y yoduro sódico (1,8 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 72 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con

diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Después, la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para dar 6,5 g de un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 21 %).

5 Preparación 15.

1-{9-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxi-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Se añadió hidrogenofluoruro de trietilamina (376 µl, 2,3 mmol) a una solución del producto de la Preparación 14 (1,3 g, 1,5 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h, la reacción se completó como se determina por análisis CLEM: después la mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N hasta que el pH fue 14 y después se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con NaOH 1 N (20 ml) y salmuera (20 ml). Después, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el compuesto del título (1,1 g).

Ejemplo 3

15 Ditrifluoroacetato de 1-{9-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 15 (1,1 g, 1,5 mmol) se enjuagó con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (10 %, 110 mg). La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno en un globo de presión. El análisis por CLEM mostró que la reacción se completó después de 9 h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por HPLC preparativa (5-30 durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título (510 mg). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₈H₄₈N₄O₅ 641,36; encontrado 641. Procedimiento HPLC 10-70: 3,207. [α]_D²⁰ = -23,6 (c = 1,0 mg/ml, agua).

Ejemplo 3A

25 Ditrifluoroacetato 1-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Como alternativa, el compuesto del título se preparó como sigue a continuación:

(a) 9-Bromononanal

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, embudo de adición y controlador de temperatura, en atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 9-bromononanol (8,92 g, 40 mmol) y diclorometano (30 ml). La mezcla resultante se enfrió a 5 °C y se añadió una solución de bicarbonato sódico (0,47 g, 5,6 mmol) y bromuro potásico (0,48 g, 4 mmol) en agua (10 ml). Se añadió un radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (63 mg, 0,4 mmol) y después se añadió gota a gota una solución de lejía del 10 al 13 % (27 ml) a través del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo a aproximadamente 8 °C (+/- 2 °C) con un baño de hielo seco (durante aproximadamente 40 min.). Después de completarse la adición de la lejía, la mezcla se agitó durante 30 min, manteniendo la temperatura a aproximadamente 0 °C. Se añadió una solución de bisulfito sódico (1,54 g) en agua (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, las fases de la mezcla se separaron, y la fase acuosa lechosa se extrajo con diclorometano (1 x 20 ml). Las fases de diclorometano combinado se lavaron después con agua (1 x 30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio del título (8,3 g, rendimiento del 94 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

(b) 9-Bromo-1,1-dimetoxinonano

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 9-bromononanal (7,2 g, 32,5 mmol), metanol (30 ml) y trimetilortoformiato (4 ml, 36,5 mmol). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (0,2 ml, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bicarbonato sódico sólido (100 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se concentró a un cuarto de su volumen original a presión reducida y después se añadió acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título (8,44 g, (rendimiento del 97 %)) en forma de un líquido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(c) 1-(9,9-imetoxinonil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

50 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml, se le añadieron piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (1 g, 3,38 mmol) y acetonitrilo (10 ml) para formar una suspensión. A esta suspensión se le añadieron 9-bromo-1,1-dimetoxinonano (1,1 g, 1,3 mmol) y trietilamina (0,57 g, 4,1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 6 h (la reacción se controló por HPLC hasta que el material de partida fue < 5 %). Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente momento en el cual la mezcla formó una suspensión espesa. Se añadió

agua (5 ml) y la mezcla se filtró para recoger el sólido en un filtro fritado grueso. El sólido se lavó con una solución premezclada de acetonitrilo (10 ml) y agua (5 ml) y después con otra solución premezclada de acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml). El sólido resultante se secó al aire para proporcionar el intermedio del título (1,37 g, 84 %, pureza >96 % por CL, RMN ¹H) en forma de un sólido de color blanco.

5 **(d) 1-(9-Oxononil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

A un matraz de fondo redondo de 500 ml con un agitador magnético se le añadieron 1-(9,9-dimetoxinonil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (7,7 g, 15,9 mmol) y después acetonitrilo (70 ml) y ácido clorhídrico 1 M acuoso (70 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió diclorometano (200 ml). Esta mezcla se agitó durante 15 min, y después las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título (6,8 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **(e) 1-(9-{Bencil-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]amino}nonil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

A un matraz de fondo redondo de 300 ml se le añadieron 5-[(R)-2-bencilamino-1-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona (5 g, 9,73 mmol), diclorometano (100 ml) y ácido acético glacial (0,6 ml, 10 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo y se añadió 1-(9-oxononil)piperidin-4-il éster del ácido (4,6 g, 9,73 mmol) con agitación. Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (6,15 g, 29 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó de 0 ° a 10 °C durante 2 horas y después se añadió solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 ml) y esta mezcla se agitó durante 15 minutos. Después las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5 % de cloruro sódico (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio del título (8,5 g, 80 % de pureza por HPLC), que se usó sin purificación adicional.

20 **(f) 1-(9-[(R)-2-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

A un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadieron el intermedio de la Etapa E (8,5 g, 9 mmol), etanol (100 ml) y ácido acético glacial (0,54 ml, 18 mmol) y esta mezcla se agitó hasta que se disolvió el sólido. La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno durante 5 min y después se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,7 g). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras que se burbujeó lentamente hidrógeno a través de la mezcla de reacción hasta que se observó una conversión > 95 % por HPLC (aproximadamente 8-9 h). Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15 g sílice/1 g en bruto) usando MeOH al 5 % en DCM/NH₄OH al 0,5 % (10 x 150 ml), MeOH al 8 % en DCM/NH₄OH al 0,5 % (10 x 150 ml) y MeOH al 10 % en DCM/NH₄OH al 0,5 % (10 x 150 ml). Las fracciones apropiadas se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida manteniendo la temperatura <35 °C para dar el intermedio del título (4,05 g, 97 % de pureza).

30 **(g) 1-(9-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

A un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadió el intermedio de la Etapa F (4,05 g, 5,36 mmol) y diclorometano (80 ml) y la mezcla resultante se agitó hasta que se disolvió el sólido. Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (2,6 ml, 16 mmol) y la agitación continuó en nitrógeno durante 18 a 20 h. Se añadió metanol (20 ml) y después se añadió lentamente bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 98 % de pureza por HPLC) en forma de un sólido de color amarillo.

35 **Ejemplo 3B**

45 **Sal del ácido naftalen-1,5-disulfónico del 1-(9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

Se disolvió 1-(9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (1,0 g, 1,56 mmol, base libre) en metanol (10 ml; contenido de agua inferior). Se añadió una solución de ácido naftalen-1,5-disulfónico (0,45 g, 1,56 mmol) en metanol (5 ml; contenido de agua inferior) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante dos horas y después a temperatura ambiente durante una noche (18 h). La suspensión espesa resultante y la torta de filtrado se lavaron con metanol (5 ml) y después se secaron para dar el compuesto del título (1,16 g, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

Preparación 16**N-{2-Benciloxi-5-[(R)-2-bromo-1-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]fenil}-formamida**

Se disolvió (R)-2-bromo-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol (9,9 g, 28 mmol) en dimetilformamida (36 ml). Se añadieron imidazol (2,3 g, 34 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,7 g, 31 mmol). La solución se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. Se añadieron más imidazol (0,39 g, 5,7 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,64 g, 4,3 mmol) y la reacción se agitó durante 20 h más. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de isopropilo acetato (53 ml) y hexanos (27 ml) y se transfirieron a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó dos veces con una mezcla de agua (27 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (27 ml), seguido de un lavado final con cloruro sódico acuoso saturado (27 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Se añadieron gel de sílice (23,6 g) y hexanos (27 ml) y la suspensión se agitó durante 10 min. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en hexanos (45 ml) para proporcionar 8,85 g (19 mmol; 68 %) del compuesto del título en forma de un sólido. EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₂₂H₃₀NO₃SiBr 464,1; encontrado 464,2.

El material de partida, (R)-2-bromo-1-(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol, puede prepararse como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 6.268.533 B1; o R. Hett y col., Organic Process Research and Development, 1998, 2:96-99; o usando procedimientos similares a los descritos en Hong y col., Tetrahedron Lett., 1994, 35:6631; o similares a los descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 5.495.054.

Preparación 17**1-{9-[(R)-2-(4-Benciloxi-3-formilaminofenil)-2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

El producto de la Preparación 16 (500 mg, 1,008 mmol) y yoduro sódico (243 mg, 1,62 mmol) se agitaron en tetrahidrofurano (0,5 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron el producto de la Preparación 11, (564 mg, 1,29 mmol) y bicarbonato sódico (272 mg, 3,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar. Después, se añadió agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (2 x 1 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5-10 %/diclorometano) para dar el compuesto del título (360 mg, 0,44 mmol, rendimiento del 41 %). HPLC (10-70) T_r = 4,96; EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₉H₆₈N₄O₅ 821,51; encontrado 821,9.

Preparación 18**1-{9-[(R)-2-(4-Benciloxi-3-formilaminofenil)-2-hidroxi-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

A una solución en agitación del producto de la Preparación 17 (360 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (108 µl, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (10-70) T_r = 4,6; EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₃H₅₄N₄O₅ 707,43; encontrado 707,8.

Ejemplo 4**Ditri-fluoroacetato 1-{9-[(R)-2-(3-Formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

Se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (124 mg) a una solución en agitación del producto de la Preparación 18 (311 mg, 0,44 mmol) en etanol (4 ml) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol (2 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (41 mg). HPLC (10-70) T_r = 3,0; EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₆H₄₈N₄O₅ 617,39; encontrado 617,5.

Ejemplo 5**Ditri-fluoroacetato****1-{9-[(R)-2-Hidroxi-2-(8*-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

Se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (80 mg) a una solución en agitación del producto del Ejemplo 3 (80 mg, 0,11 mmol) en etanol (1,1 ml) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, y después se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol (2 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se volvió a someter a las anteriores condiciones para asegurar la reacción completa. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para producir

el compuesto del título (6 mg). HPLC (10-70) $T_r = 3,23$; EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{38}H_{50}N_4O_5$ 643,39; encontrado 643,7.

Preparación 19

Metil éster del ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propiónico

5 Se añadió 3-bromopropionato de metilo (553 μ l, 5,07 mmol) a una solución en agitación del producto de la Preparación 8 (1,00 g, 3,38 mmol) y DIPEA (1,76 ml, 10,1 mmol) en acetonitrilo (34 ml) a 50 °C y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por
10 cromatografía en columna (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar el compuesto del título (905 mg, 70 %).

Preparación 20

Ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]propiónico

Una solución en agitación del producto de la Preparación 19 (902 mg, 2,37 mmol) y litio hidróxido (171 mg, 7,11 mmol) en THF al 50 %/H₂O (24 ml) se calentó a 30 °C durante una noche, y después se acidificó con ácido clorhídrico
15 concentrado y se liofilizó para dar el compuesto del título (rendimiento de ~100 %, también contiene sales LiCl).

Preparación 21

terc-Butil éster del ácido {5-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetil-silaniloxi)etilamino]pentil}carbámico

20 El producto de la Preparación 13 (600 mg, 1,23 mmol) y *N-terc*-butoxicarbonil-1,5-diaminopentano (622 mg, 3,07 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (1,23 ml) y se calentó a 105 °C durante 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (metanol al 5-10 %/diclorometano) para dar el compuesto del título (rendimiento de ~100 %).

Preparación 22

5-[(R)-2-(5-Aminopentilamino)-1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona

Una solución del producto de la Preparación 21 (800 mg, 1,31 mmol) en ácido trifluoroacético/diclorometano (25 %, 12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en diclorometano (15 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 N (8 ml). La fase orgánica se separó, se
30 secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (509 mg, rendimiento del 81 % durante 2 etapas).

Preparación 23

1-(2-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]pentil-carbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

35 Al producto de la Preparación 20 (417 mg, 1,13 mmol) y HATU (430 mg, 1,13 mmol) se le añadió el producto de la Preparación 22 (458 mg, 0,90 mmol) en DMF (1,8 ml), seguido de DIPEA (204 μ l, 1,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h, y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en diclorometano (10 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por
40 cromatografía en columna (metanol al 5-10 %/diclorometano y NH₄OH al 0,5 %) para dar el compuesto del título (240 mg, rendimiento del 31 %).

Preparación 24

1-(2-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

45 A una solución en agitación del producto de la Preparación 23 (240 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (2,8 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (91 μ l, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h, y después se diluyó con diclorometano (10 ml). Después, la solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), y después la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (209 mg, rendimiento del 100 %).

50

Ejemplo 6**Ditrifluoroacetato 1-(2-{5-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pencilcarbamoi}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

5 A una solución en agitación del producto de la Preparación 24 (209 mg, 0,28 mmol) en etanol (2,8 ml) se le añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (81 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (58 mg). HPLC (10-70) $T_r = 2,30$; EM m/z: $[M + H]^+$ calc. para $C_{37}H_{45}N_5O_6$ 656,34; encontrado 656,6; $[\alpha]_D^{20} = -6,5$ (c=1,0 mg/ml, agua).

Ejemplo 6A**1-(2-{5-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pencilcarbamoi}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

Como alternativa, el compuesto del título puede prepararse como sigue a continuación:

(a) 5-Cloropentanal

15 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l, equipado con un agitador magnético, embudo de adición y controlador de temperatura en atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 5-cloropentanol (53 g, 0,433 mol) y diclorometano (300 ml). Esta mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió una solución de bicarbonato sódico (5 g, 0,059 mol) y bromuro potásico (5,1 g, 0,043 mol) en agua (225 ml). Se añadió un radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (63 mg, 0,4 mmol) y después se añadió gota a gota una solución de lejía del 10 al 13 % (275 ml) a través del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo a aproximadamente 8 °C (+/- 2 °C) con un baño de hielo seco (durante aproximadamente 45 min.). Después de completarse la adición de la lejía, la mezcla se agitó durante 30 min, manteniendo la temperatura a aproximadamente 5 °C. Una solución de bisulfito sódico (4 g) en agua (30 ml) se añadió y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, las fases de la mezcla se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 50 ml). Las fases de diclorometano combinado se lavaron después con agua (1 x 50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (53 g). El producto se destiló a 65 °C/ \approx 0,1 bar (8 torr) para proporcionar el compuesto del título (31,16 g) en forma de un aceite de color naranja (pureza GC fue de 70 a 80 %).

El producto se purificó adicionalmente añadiendo el material en bruto (4 g) a una mezcla de etanol (920 ml), acetato de etilo (12 ml) y agua (4 ml). Se añadió bisulfito sódico (4 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente para formar una suspensión muy espesa. Los sólidos se filtraron en un filtro fritado grueso, se lavó con la mezcla de disolvente (5 ml) y los sólidos se secaron en el filtro para proporcionar 8,4 g del aducto bisulfito. Este material se añadió después a MTBE (20 ml) y se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (45 ml) con agitación vigorosa. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos (aproximadamente 15 min) y después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con MTBE (20 ml) y las fases de MTBE combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para proporcionar 3,46 g del compuesto del título en forma de un líquido incoloro (GC pureza >90 %).

(b) 5-[(R)-2-[Bencil-(5-cloropentilo)amio]-1-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona

40 A un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l se le añadieron el producto de la Preparación 28 (48,4 g, 94 mmol), diclorometano (400 ml) y ácido acético glacial (11,3 ml). Esta mezcla se agitó a 0 °C (baño enfriado hielo) y se añadió el producto de la etapa (a) (12,5 g, 103,6 mmol) y la agitación continuó durante 15 min. Después, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (59,8 g, 282 mmol) durante un periodo de 15 min y la mezcla resultante se agitó de 0 °C a 10 °C durante 2 h. Después, se añadió lentamente (desprendimiento de gas) una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y la agitación continuó durante 15 min. Después, el pH de la solución se ajustó con carbonato sódico sólido a un pH de aproximadamente 9 y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 5 % de cloruro sódico (200 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (53 g).

(c) 5-[(R)-2-[(5-N,N-Diformilaminopentilo)bencilamino]-1-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona

50 A una solución en agitación del producto de la etapa (b) (26,5 g, 42,8 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (175 ml) se le añadieron diformilamida sódica (6,1 g, 64,2 mmol) y yoduro sódico (2,13 g, 14,3 mmol). El matraz de reacción se enjuagó con nitrógeno y después la mezcla se calentó a 65 °C durante 8 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (300 ml) y acetato de etilo (100 ml). Esta mezcla se agitó durante 10 min y después las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml), una solución acuosa al 50 % de salmuera (300 ml), agua (300 ml), se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (23,3 g).

(d) 5-[(R)-2-[(5-Aminopentilo)bencilamino]-1-(terc-butildimetilsilanilo)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona

A una solución en agitación del producto de la etapa (c) (10,5 g, 16 mmol) en metanol (75 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (7,42 g, 39 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 15 h y después se concentró a presión reducida a aproximadamente su mitad de volumen. Se añadió metanol (70 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (100 ml), metanol (50 ml) y MTBE (100 ml) y esta mezcla se agitó durante 15 min y después las fases se separaron. A la fase acuosa se le añadieron hidróxido sódico acuoso 1 N (45 ml) y MTBE (100 ml), y esta mezcla se agitó durante 15 min. Después, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (100 ml). Las fases de MTBE combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (7,3 g). Este material contenía aproximadamente el 13 % (por HPLC) del correspondiente compuesto des-terc-butildimetilsililo.

(e) Ácido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoilo) piperidin-1-il]propiónico

A una solución del producto de la Preparación 8 (50 g, 67,6 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió ácido acrílico (15,05 ml, 100 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C en reflujo durante 18 h y después se retiró el disolvente. Se añadió metanol (600 ml) y esta mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente para formar una suspensión espesa. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol (50 ml) y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título (61 g, pureza >96 %) en forma de un polvo de color blanco.

(f) 1-[2-(5-{Bencil-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(terc-butildimetilsilanilo)etil]amino}pentilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una mezcla del producto de la etapa (e) (3,68 g, 10 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se calentó a 60 °C hasta que el sólido se disolvió completamente y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron el producto de la etapa (d) (6 g, 10 mmol) y diisopropiletilamina (3,5 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió PyBOP (6,25 g, 12 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua fría (500 ml) con agitación y el pH de la mezcla resultante se ajustó a aproximadamente 2 usando ácido clorhídrico acuoso 1 M. Esta mezcla se agitó durante 15 min y después se filtró para recoger el sólido, que se lavó con agua (100 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (8,7 g, HPLC pureza >95 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

(g) 1-(2-[5-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la etapa (f) puede desprotegerse usando esencialmente los mismos procedimientos como los descritos en la Preparación 24 y el Ejemplo 6 para proporcionar el compuesto del título.

Preparación 25**2-(*N*-Benciloxicarbonil-*N*-metilamino)etanal****(a) 2-(*N*-Benciloxicarbonil-*N*-metilamino)etanol**

Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (19 g, 111,1 mmol) en THF (20 ml) durante 15 min a una solución en agitación de 2-(metilamino)etanol (10 g, 133,3 mmol) en THF (100 ml) y carbonato sódico acuoso (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 12 h y después se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con carbonato sódico acuoso (200 ml) y se secó (carbonato potásico) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (22,5 g, rendimiento del 97 %).

(b) 2-(*N*-Benciloxicarbonil-*N*-metilamino)etanal

Se añadieron DMSO (71 ml, 1 mol) y DIPEA (87,1 ml, 0,5 mol) a una solución en agitación del producto de la etapa (a) (20,9 g, 0,1 mol) en diclorometano (200 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 15 min y después se añadió un complejo trióxido de azufre-piridina (79,6 g, 0,5 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con adición de ácido clorhídrico 1 M (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (carbonato potásico) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (20,7 g, ~rendimiento del 100 %).

Preparación 26**1-[2-(Metilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución en agitación del producto de la Preparación 25 (20,7 g, 100 mmol) y el producto de la Preparación 8 (25 g, 84,7 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (21,2 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se inactivó con ácido clorhídrico 2 M y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (50 ml), y después se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50-90 %/hexanos)

para dar 1-[2-(benciloxicarbonil-metilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico en forma de un aceite.

El aceite se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (5 g). La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno (30 psi) durante 12 h y después se filtró a través de Celite, que se lavó con metanol y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (13,2 g, rendimiento del 44 %).

5 Preparación 27

1-{2-[(6-Bromohexanoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Se añadió cloruro de 6-bromohexanoilo (3,23 ml, 21,1 mmol) a una solución en agitación del producto de la Preparación 26 (6,2 g, 17,6 mmol) y DIPEA (6,13 ml, 35,2 mmol) en dicloroetano (170 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), y después se secó (sulfato de magnesio). El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,6 g, rendimiento del 73 %).

Preparación 28

8-Benciloxi-5-[(R)-2-(N-bencilamino)-1-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-quinolin-2-ona

Una solución en agitación del producto de la Preparación 13 (1,00 g, 2,05 mmol) y bencilamina (493 µl, 4,51 mmol) en DMSO (1,7 ml) se calentó a 105 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó con EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) e hidróxido sódico 1 N (5 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 50 %/hexanos) para dar el compuesto del título (700 mg, 67 %). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₁H₃₈N₂O₃Si 515,27; encontrado 515,5.

20 Preparación 29

1-{2-[(6-{Bencil-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]amino}hexanoil)-metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 28 (807 mg, 1,57 mmol) y DIPEA (819 µl, 4,7 mmol) en acetonitrilo (3,14 ml) se le añadió el producto de la Preparación 27 (995 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y después se calentó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH 4-6 %/DCM) para obtener el compuesto del título (452 mg, rendimiento del 30 %).

Preparación 30

30 1-{2-[(6-{Bencil-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietil]amino}hexanoil)-metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 29 (452 mg, 0,47 mmol) en diclorometano (4,7 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (116 µl, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h. y después se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Después, la fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (rendimiento del 100 %).

Ejemplo 7

Ditrifluoroacetato de 1-[2-[(6-{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}hexanoil)-metilamino]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 30 (400 mg, 0,47 mmol) en etanol (4,7 ml) se le añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (160 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (73 mg). HPLC (10-70) T_r = 2,33; EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₈H₄₇N₅O₆ 670,36; encontrado 670. [α]_D²⁰ = -9,4 (c = 1,0 mg/ml, agua).

Preparación 31

1-[2-(4-(Aminometil)fenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación de 4-(*N-tert*-butoxicarbonilaminometil)anilina (756 mg, 3,4 mmol), el producto de la Preparación 20 (1,5 g, 4,08 mmol) y HATU (1,55 g, 4,08 mmol) en DMF (6,8 ml) se le añadió DIPEA (770 µl, 4,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche y después el disolvente se retiró a presión

reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Después, la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar un sólido, que se disolvió en TFA/DCM (25 %, 30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 N (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,5 g, 94 % durante 2 etapas).

Preparación 32

1-[2-(4-[[R]-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]metil)fenil-carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 31 (489 mg, 1,04 mmol), el producto de la Preparación 13 (610 mg, 1,25 mmol), bicarbonato sódico (262 mg, 3,12 mmol) y yoduro sódico (203 mg, 1,35 mmol) en THF (0,52 ml) se calentaron a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10 %/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (687 mg, rendimiento del 77 %).

Preparación 33

1-[2-(4-[[R]-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]metil)fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 32 (687 mg, 0,8 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (261 µl, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h y después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Después, la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título (500 mg, rendimiento del 81 %).

Ejemplo 8

Ditrifluoroacetato de 1-[2-(4-[[R]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)fenil-carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 33 (500 mg, 0,65 mmol) en etanol (6,5 ml) se le añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (200 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (81 mg, 2 sales TFA). HPLC (10-70) T_r = 2,41; EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₉H₄₁N₅O₆ 676,32; encontrado 676,5.

Preparación 34

1-(2-*tert*-Butoxicarbonilaminoetil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 8 (2,00 g, 6,76 mmol) y DIPEA (3,54 ml, 20,3 mmol) en acetonitrilo (67,6 ml) a 50 °C se le añadió bromuro de 2-*tert*-butoxicarbonilaminoetil (1,82 g, 8,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (60 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5 %/DCM) para producir el compuesto del título en forma de un sólido (2,32 g, rendimiento del 78 %).

Preparación 35

1-(2-Aminoetil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 34 se disolvió en TFA/DCM (25 %, 52 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 N (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,61 g, rendimiento del 90 %).

Preparación 36

1-[2-(4-Aminometilbenzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 35 (339 mg, 1 mmol), ácido 4-(*tert*-butoxicarbonilaminometil)benzoico (301 mg, 1,2 mmol) y HATU (456 mg, 1,2 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió

DIPEA (226 μ l, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en TFA/DCM (25 %, 10 ml) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo en bruto se disolvió en diclorometano (15 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 N (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (472 mg, ~100 % durante 2 etapas).

Preparación 37

10 1-[2-(4-[[R]-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]metil)benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 36 (520 mg, 1,1 mmol), el producto de la Preparación 13 (634 mg, 1,3 mmol), bicarbonato sódico (277 mg, 3,3 mmol) y yoduro sódico (215 mg, 1,43 mmol) en THF (0,55 ml) se calentó a 80 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Después, la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (316 mg, rendimiento del 33 %).

Preparación 38

20 1-[2-(4-[[R]-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxi)etilamino]metil)benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster bifeníl-2-ilcarbámico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 37 (316 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (3,6 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (117 μ l, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h y después se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa (rendimiento del 100 %).

Ejemplo 9

Ditrifluoroacetato de 1-[2-(4-[[R]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido

A una solución en agitación del producto de la Preparación 38 (275 mg, 0,36 mmol) en etanol (3,6 ml) se le añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (275 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (6 mg, 2 sales TFA). HPLC (10-70) $T_r = 2,26$; EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{39}H_{41}N_5O_6$ 676,32; encontrado 676,5.

Preparación 39

35 1-(2-Aminoetil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Se añadió bromuro de 2-*terc*-butoxicarbonilaminoetilo (1,22 g, 5,44 mmol) a una solución del producto de la Preparación 8 (1,46 g, 4,95 mmol) y diisopropiletilamina (1,03 ml, 5,94 mmol) en acetonitrilo (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 12 horas, momento en el cual el análisis por EM mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y después se añadió diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético a esta mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el cual el análisis por EM mostró que la reacción se completó. Después, la mezcla se concentró a medio volumen y se añadió hidróxido sódico 1 N a la solución hasta que el pH se ajustó a 14. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró para dar 1,6 g del compuesto del título en forma de un sólido. EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para $C_{20}H_{25}N_3O_2$ 340,2; encontrado 340.

Preparación 40

50 5-[[R]-2-(5-Aminopentilamino)-1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona

Se añadió *N-terc*-butoxicarbonil-1,5-diaminopentano (1,04 g, 5,12 mmol) a una solución del producto de la Preparación 13 (1,00 g, 2,05 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). La solución se agitó a 75 °C durante 12 horas, momento en el cual el análisis por CLEM mostró que la reacción se completó. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad. Al residuo se le añadió diclorometano (2 ml) y después se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas, momento en el cual el análisis por EM mostró que la reacción se completó. La solución se concentró a medio volumen y se añadió hidróxido sódico 1 N hasta que el pH se ajustó a 14. La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró para producir 782 mg del compuesto del título en forma de un aceite. EM m/z : $[M + H^+]$ calc. para

C₂₉H₄₃N₃O₃Si 510,8; encontrado 510.

Preparación 41

1-[2-(3-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]pentil}ureido)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

- 5 Se añadió carbonildiimidazol (127 mg, 0,78 mmol) a una solución del producto de la Preparación 39 (266 mg, 0,78 mmol) en dimetilformamida (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de 3 horas, el producto de la Preparación 40 (399 mg, 0,78 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y esta mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, momento en el cual el análisis por CLEM determinó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con bicarbonato sódico saturado (5 ml) y después salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró para proporcionar 597 mg del compuesto del título en forma de un sólido que se usó sin purificación adicional. EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₅₀H₆₆N₆O₆Si 875,5; encontrado 875.

Preparación 42

- 15 **1-[2-(3-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]pentil}ureido)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

- 20 Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,16 ml, 1,02 mmol) a una solución del producto de la Preparación 41 (597 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (3,4 ml) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas, momento en el cual mediante el análisis por EM se determinó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y esta mezcla se lavó con hidróxido sódico 1 N (5 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 417 mg del compuesto del título en forma de un sólido. EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₄H₄₁N₆O₆ 760,4; encontrado 760.

Ejemplo 10

- 25 **Ditrifluoroacetato de 1-[2-(3-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentil}ureido)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

- 30 Una solución del producto de la Preparación 42 (417 mg, 0,55 mmol) en etanol (3 ml) se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (200 mg) y la solución se enjuagó de nuevo con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos. El matraz se purgó al vacío y después se llenó con nitrógeno tres veces y después se colocó un globo lleno de hidrógeno sobre el matraz. La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno durante 12 horas, momento en el cual mediante el análisis por EM se determinó que la reacción se completó. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado orgánico se concentró y se purificó por HPLC (10-35 % durante 60 minutos) para dar 146 mg del compuesto del título en forma de un polvo. EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₇H₄₆N₆O₆ 671,4; encontrado 670. HPLC (10-70) T_r = 2,6 minutos.

Ejemplo 11

- 35 **Ditrifluoroacetato de 1-[3-(3-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentil}ureido)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

- 40 Usando el procedimiento descrito anteriormente en las Preparaciones 39-42 y el Ejemplo 10, y sustituyendo bromuro de 2-*terc*-butoxicarbonilaminoetilo por bromuro de 3-*terc*-butoxicarbonilaminoprop-1-ilo en la Preparación 39, se preparó el compuesto del título. EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₈H₄₈N₆O₆ 685,4; encontrado 684. HPLC (10 70) T_r = 2,6 minutos.

Preparación 43

6-(2-Bromo-(R)-1-*terc*-butildimetilsililoxi)etil-2,2-dimetil-3-benzodioxan

(a) 6-Bromo-2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxina

- 45 A alcohol de 5-bromo-2-hidroxibencilo (93 g, 0,46 mol, disponible de Sigma-Aldrich) en 2,0 l de 2,2-dimetoxipropano se le añadieron 700 ml de acetona, seguido de cloruro de cinc (170 g). Después de agitar durante 18 horas, se añadió hidróxido sódico acuoso 1,0 M hasta que la fase acuosa fue básica. Se añadió dietil éter (1,5 l) a la suspensión y la fase orgánica se decantó en un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

(b) 6-Acetil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxina

- 50 Al producto de la etapa (a) (110 g, 0,46 mol) en 1,0 l de THF a -78 °C se le añadieron 236 ml (0,51 mol) de 2,14 M n-butilitio en hexanos a través de un embudo de goteo. Después de 30 minutos, se añadió *N*-metil-*N*-metoxiacetamida

(71 g, 0,69 mol, disponible de TRI). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con 2,0 l de tampón fosfato acuoso de 1,0 M (pH = 7,0) y se extrajo una vez con dietil éter. La fase de dietil éter se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color naranja claro. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de etilo acetato, se diluyó con hexanos, y para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

(c) 6-Bromoacetil-2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxina

Al producto de la etapa (b) (23,4 g, 0,113 mol) en 600 ml de THF a -78 °C se le añadieron 135 ml de hexametildisilazano sódico 1,0 M en THF (Sigma-Aldrich). Después de 1 hora, se añadió cloruro de trimetilsililo (15,8 ml, 0,124 mol). Después de 30 minutos más, se añadió bromo (5,82 ml, 0,113 mol). Después de 10 minutos, la reacción se interrumpió diluyendo la mezcla de reacción con dietil éter y vertiéndola en 500 ml de una premezcla acuosa al 5 % de Na₂SO₃ con 500 ml de NaHCO₃ acuoso al 5 %. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se solidificó tras almacenarse en el congelador.

(d) (R)-2-Bromo-1-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)etanol

Al producto de la etapa (c) (10 g, 35,1 mmol) en 100 ml de THF se le añadió el catalizador sólido de la Preparación 13, etapa (c)(1) (0,97 g, 3,5 mmol). La solución se enfrió entre -20 °C y -10 °C y se añadió gota a gota BH₃-THF (35 ml, 35 mmol) diluido con 50 ml de THF a través de un embudo de goteo. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó por adición lenta de 50 ml de metanol y después se concentró en un aceite pegajoso. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 1:2 acetato de etilo/hexanos. Las fracciones se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

(e) [(R)-2-Bromo-1-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)etoxi]-*tert*-butildimetilsilano

Al producto de la etapa (d) (10 g, 34,8 mmol) e imidazol (4,7 g, 69,7 mmol) disuelto en 100 ml de DMF se le añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (5,78 g, 38,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió después entre 200 ml de cloruro sódico saturado y 200 ml de dietil éter. La fase acuosa se extrajo con 200 ml de dietil éter. Después, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (3 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos seguido de acetato de etilo al 5 % en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Preparación 44

1-{9-[2-(*tert*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(2,2-dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 43 (802 mg, 2,00 mmol) y yoduro sódico (300 mg, 2,00 mmol) se agitaron en tetrahidrofurano (0,77 ml) durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron el producto de la Preparación 11 (675 mg, 1,54 mmol) y bicarbonato sódico (388 mg, 4,62 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua (2 ml). Después la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5-10 %/diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (798 mg, 1,05 mmol, rendimiento del 60 %). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₅H₆₇N₃O₅Si758,5; encontrado 758,6.

Preparación 45

1-{9-[2-(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (342 µl, 2,10 mmol) a una solución en agitación del Producto de la Preparación 44 (798 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (10,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título en bruto se aisló en forma de un aceite (659 mg, 1,02 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z*: [M + H⁺]calc. para C₃₉H₅₃N₃O₅ 644,4; encontrado 644,8.

Ejemplo 12

Ditrifluoroacetato de 1-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Se añadió ácido trifluoroacético (2,80 ml) a una solución en agitación del producto de la Preparación 45 (600 mg, 0,93 mmol) en THF/H₂O (14 ml, 1:1) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla

de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en MeCN al 20 %/H₂O, después se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (200 mg, 2 sales TFA). HPLC (10-70) T_r = 2,76; EM *m/z*: [M + H⁺]calc. para C₃₆H₄₉N₃O₅ 604,4; encontrado 604,8.

Preparación 46

5 1-[1-(9-Bencilaminononil)piperidin-4-il]-3-bifenil-2-ilurea

Se añadió *N*-bencilamina (0,903 ml, 8,30 mmol) a una solución del producto de la Preparación 4 (2,40 g, 5,52 mmol) en metanol (25 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,75 g, 8,30 mmol) a la mezcla de reacción. El progreso de la reacción se siguió mediante el análisis por HPLC. Después de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (5 ml) y después se concentró a medio volumen al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 N (2 x 10 ml) y después salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir el compuesto del título.

Preparación 47

Metil éster del ácido 2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)benzoico

15 (a) Metil éster del ácido 2-benciloxi-5-acetilbenzoico

Se disolvió 5-acetilsalicilato de metilo (100 g, 0,515 mol) en acetonitrilo (1 l) en un matraz de 2 l en condiciones de reflujo y una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones carbonato potásico (213,5 g, 1,545 mol) durante 15 min. Se añadió cloruro de bencilo (67,4 ml, 0,566 mol) usando un embudo de goteo durante 15 min. La reacción se calentó a 85 °C durante 9 h, y después se filtró y se aclaró con acetonitrilo (100 ml). La solución se concentró a aproximadamente 300 ml de volumen a presión reducida y se repartió entre agua (1 l) y acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado (250 ml), se secó usando sulfato de magnesio (75 g), y después se filtró y se aclaró con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se concentró para dar metil éster del ácido 2-benciloxi-5-acetilbenzoico en forma de un sólido (rendimiento del 100 %).

(b) Metil éster del ácido 2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)benzoico

25 El producto de la etapa (a) (10,0 g, 35,2 mmol) se disolvió en cloroformo (250 ml) en un matraz de 500 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromo (1,63 ml, 31,7 mmol) disuelto en cloroformo (50 ml) usando un embudo de goteo durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 2,2 h y después se concentró para dar un sólido. El sólido se disolvió en tolueno (150 ml) con un poco de calor suave, seguido de la adición de etilo éter (150 ml) para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (rendimiento del 55 %).

30 Preparación 48

Metil éster del ácido 5-[2-(bencil-[9-[4-(3-bifenil-2-ilureido)piperidin-1-il]nonil]amino)acetil]-2-benciloxi-benzoico

35 El producto de la Preparación 47 (371 mg, 1,00 mmol) se añadió a una solución del producto de la Preparación 46 (448 mg, 0,85 mmol) en dimetilsulfóxido (4,5 ml), seguido de la adición de carbonato potásico (234 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 6 h, momento en el cual el producto de la Preparación 46 ya no se observó mediante el análisis por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y después se diluyó con etanol (4 ml). Se añadió borohidruro sódico (63 mg, 1,7 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio 0,5 M (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (10 ml) y después con salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 3 % en cloroformo) para dar el compuesto del título.

Preparación 49

1-[1-(9-{Bencil-[2-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)-2-hidroxietyl]amino}nonil)piperidin-4-il]-3-bifenil-2-ilurea

45 Una solución del producto de la Preparación 48 (163 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (1,00 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF; 0,50 ml, 0,50 mmol) a la mezcla. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y se diluyó con acetato de etilo (2 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron para dar el compuesto del título.

50

Ejemplo 13**Diclorhidrato de 1-bifenil-2-il-3-(1-{9-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]nonil}piperidin-4-il)urea**

Una solución del producto de la Preparación 49 (130 mg, 0,16 mmol) en isopropanol (0,80 ml) se enjuagó con nitrógeno durante diez minutos y después se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado (60 mg). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno y después un globo equipado con hidrógeno se unió al matraz y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 72 h, la mezcla de reacción se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa. La sal ácido ditrifluoroacético resultante del compuesto del título se disolvió en ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y se liofilizó para producir el compuesto del título en forma de una sal diclorhidrato.

Preparación 50**5-[(R)-2-[(3-Aminometilciclohexilmetil)amino]-1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona**

Una solución en agitación del producto de la Preparación 13 (1,46 g, 3 mmol) y 1,3-ciclohexanobis(metilamina) (426 mg, 3 mmol) en DMSO (3 ml) se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10 %/DCM y NH₄OH al 0,5 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (775 mg, rendimiento del 50 %). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₃₂H₄₇N₃O₃Si 550,3; encontrado 550,6.

Preparación 51**1-{2-[(3-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]metil)-ciclohexilmetil]carbamoil}etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución en agitación del producto de la Preparación 50 (552 mg, 1,01 mmol), el producto de la Preparación 20 (309 mg, 0,84 mmol) y HATU (384 mg, 1,01 mmol) en DMF (1,68 ml) se le añadió DIPEA (190 µl, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (267 mg, rendimiento del 36 %). CLEM (10-70) T_r = 5,04. EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₅₃H₆₉N₅O₆Si 900,5; encontrado 900,6.

Preparación 52**1-{2-[(3-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxi-etilamino]metil)-ciclohexilmetil]carbamoil}etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución en agitación del producto de la Preparación 51 (267 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (98 µl, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h y después se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (236 mg, rendimiento del 100 %). EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₇H₅₅N₅O₆ 786,4; encontrado 786,5.

Ejemplo 14**1-{2-[(3-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-ciclohexilmetil]carbamoil}etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

Se añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado) (120 mg) a una solución en agitación del producto de la Preparación 52 (236 mg, 0,30 mmol) en etanol (3 ml). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (27 mg, 2 sales TFA). HPLC (10-70) T_r = 2,76. EM *m/z*: [M + H⁺] calc. para C₄₀H₄₉N₅O₆ 696,4; encontrado 696,6.

Preparación 53**1-{2-[(1R,3S)-3-Aminociclopentanocarbonil]amino]-etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución en agitación del producto de la Preparación 39 (318 mg, 0,94 mmol), ácido (1R,3S)-3-*terc*-butoxicarbonilaminociclopentanocarboxílico (258 mg, 1,1 mmol) y HATU (428 mg, 1,1 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIPEA (245 µl, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de

magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5-10 %/DCM) y después se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético/DCM (1 m/5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 M (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se redujo para producir el compuesto del título (167 mg, rendimiento del 39 %).

Preparación 54

1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]-ciclo pentanocarbonil)amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una solución en agitación del producto de la Preparación 53 (167 mg, 0,38 mmol) y el producto de la Preparación 13 (92 mg, 0,19 mmol) en DMSO (0,38 ml) se calentó a 90 °C durante 5 h. La solución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y después se calentó con bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5-10 %/DCM) para producir el compuesto del título (343 mg, rendimiento del 100 %). CLEM (10-70) $T_r = 4,97$. EM m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{50}H_{63}N_5O_6Si$ 858,5; encontrado 858,8.

Preparación 55

1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]ciclopentanocarbonil)amino)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 54 (343 mg, 0,4 mmol) en THF (2 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (130 μ l, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h y después se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y después la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido (298 mg, rendimiento del 100 %). HPLC (10-70) $T_r = 2,8$. EM m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{44}H_{49}N_5O_6$ 744,4; encontrado 744,4.

Ejemplo 15

25 Ditrifluoroacetato de 1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil)amino)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 55 (236 mg, 0,40 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió paladio (10 % en peso (base seca) sobre carbono activado (120 mg). La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (3 mg, 2 sales TFA). HPLC (5-75) $T_r = 2,18$. EM m/z : $[M + H]^+$ calc. para $C_{37}H_{45}N_5O_6$ 656,3; encontrado 656,2.

Preparación 56

4-(*tert*-Butoxicarbonilaminometil)-2-clorofenilamina

Una solución en agitación de 4-aminometil-2-clorofenilamina (940 mg, 6 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,44 g, 6,6 mmol) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, momento en el cual la reacción se determinó completada mediante CLEM. Después, la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. EL sólido de color naranja resultante se recristalizó en acetato de etilo para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento ~ 100 %).

Preparación 57

N-[4-(*tert*-Butoxicarbonilaminometil)-2-clorofenil]acrilamida

A una solución en agitación del producto de la Preparación 56 (1,54 g, 6,0 mmol) en una mezcla de dietil éter (35 ml) e hidróxido sódico 1 M (35 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acrililo (687 μ l, 8,45 mmol). Después de 1 h, la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, rendimiento del 96 %).

Preparación 58

1-[2-(4-(*tert*-Butoxicarbonilaminometil)-2-clorofenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 8 (1,04 g, 3,5 mmol) y el producto de la Preparación 57 (1,19 g, 3,85 mmol) en una mezcla de diclorometano y metanol (12 ml, 1:1) se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en

columna (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (2,00 g, rendimiento del 94 %).

Preparación 59

1-[2-(4-Aminometil-2-clorofenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

- 5 Una solución del producto de la Preparación 58 (2,00 g, 3,3 mmol) se agitó en diclorometano (24 ml) y TFA (8 ml) durante 1 h y después el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 M (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio del título en forma de un sólido oleoso de color blanco (1,46 g, rendimiento del 88 %).

10 Preparación 60

1-[2-(4-[[R]-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]metil)-2-clorofenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

- 15 Una solución en agitación del producto de la Preparación 59 (1,41 g, 2,79 mmol) y el producto de la Preparación 13 (680 mg, 1,39 mmol) en DMSO (1,39 ml) se calentó a 90 °C durante 8 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/cloroformo (20 ml, 1/1) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (1,12 g, rendimiento del 88 %). EM *m/z* M+H+ = 914,9.

Preparación 61

- 20 **1-[2-(4-[[R]-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]metil)-2-cloro-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

- 25 A una solución en agitación del producto de la Preparación 60 (1,12 g, 1,23 mmol) en diclorometano (12 ml) se le añadió Et₃N·3HF (401 µl, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h y después se diluyó con diclorometano (10 ml). Esta mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (959 mg, rendimiento del 100 %). EM *m/z* M+H+ = 800,5.

Ejemplo 16

Ditri-fluoroacetato de 1-[2-(2-Cloro-4-[[R]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

- 30 A una solución en agitación del producto de la Preparación 61 (959 mg, 1,2 mmol) en etanol (12 ml) se le añadió Pd/C (290 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (67 mg, 2 sales TFA). HPLC (10-70) T_r = 2,76; EM *m/z* M+H+ = 710,6.

Preparación 62

- 35 **(5-*terc*-Butoxicarbonilaminopentilo)amida del ácido 2-cloroetanosulfónico**

- 40 A una solución en agitación de 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentilamina (1,00 g, 4,94 mmol) y trietilamina (689 µl g, 4,94 mmol) en diclorometano (22 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (470 µl, 4,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se calentó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (rendimiento del 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 63

1-[2-(5-*terc*-Butoxicarbonilaminopentilsulfamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

- 45 Una solución del producto de la Preparación 8 (1,33 g, 3,5 mmol) y el producto de la Preparación 62 (1,62 g, 4,94 mmol) en diclorometano y metanol (22 ml, 1:1) se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5-10 %/DCM) para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g, 55 %). EM *m/z* M+H+ = 589,6.

50

Preparación 64**1-[2-(5-Aminopentilsulfamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

5 Una solución del producto de la Preparación 63 (1,6 g, 2,72 mmol) se agitó en diclorometano (21 ml) y TFA (7 ml) durante 1 h y después el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se disolvió en diclorometano (30 ml) y se lavó con hidróxido sódico 1 M (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y después, el disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio del título en forma de un sólido oleoso de color blanco (1,19 g, rendimiento del 90 %).

Preparación 65**1-(2-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]pentilsulfamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

10 Una solución en agitación del producto de la Preparación 64 (917 mg, 1,88 mmol) y el producto de la Preparación 13 (460 mg, 0,94 mmol) en DMSO (0,92 ml) se calentó a 90 °C durante 8 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/cloroformo (20 ml, 1/1) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3-6 %/DCM) para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, rendimiento del 60 %). EM *m/z* M+H+ = 896,9.

Preparación 66**1-(2-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]pentilsulfamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

20 A una solución en agitación del producto de la Preparación 65 (500 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (5,6 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (183 µl, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h y se añadió diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio del título en forma de un sólido de color amarillo (437 mg, rendimiento del 100 %). EM *m/z* M+H+ = 782,8.

Ejemplo 17**Ditrifluoroacetato de 1-(2-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilsulfamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

30 A una solución en agitación del producto de la Preparación 66 (437 mg, 0,56 mmol) en etanol/metanol (5,6 ml, 1/1) se le añadió Pd/C (131 mg) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de la sal ácido ditrifluoroacético (71 mg). HPLC (10-70) T_r = 2,59; EM *m/z* M+H+ = 692,6.

Preparación 67**1-{2-[(4-Formilbencenosulfonil)metilamino]-etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

35 A una solución en agitación del producto de la Preparación 26 (350 mg, 1 mmol) y trietilamina (167 µl, 1,2 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió cloruro de 4-formilbencenosulfonilo (225 mg, 1,1 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se completó por EM y después, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Después, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el intermedio del título (323 mg, rendimiento del 62 %). EM *m/z* M+H+ = 522,4.

Preparación 68**1-{2-[(4-[(R)-2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]bencenosulfonil)-metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

45 Una solución de 5-[(R)-2-amino-1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi 1H-quinolin-2-ona (293 mg, 0,74 mmol) y el producto de la Preparación 67 en diclorometano y metanol (6,2 ml, 1/1) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (394 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, momento en el cual mediante EM se determinó que la reacción se completó. Después, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM *m/z* M+H+ = 840,8.

Ejemplo 18**Ditrifluoroacetato de 1-{2-[(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]bencenosulfonil)metilamino]etil}-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

5 Una solución en agitación del producto de la Preparación 68 (520 mg, 0,62 mmol) en ácido clorhídrico 1 M (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se calentó a 60 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de la sal ácido ditrifluoroacético (220 mg). HPLC (10-70) $T_r = 2,77$; EM m/z M+H⁺ = 726,7.

Preparación 69**Clorhidrato de (3-aminometilfenil)metanol****10 (a) (3-*terc*-Butoxicarbonilmetilfenil)metanol**

Se añadió dimetilsulfuro-borano (2,05 ml, 21,6 mmol) a una solución de ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)benzoico (1,81 g, 7,20 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con saturado bicarbonato sódico, saturado cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,71 g).

(b) Clorhidrato de (3-aminometilfenil)metanol

Al producto de la etapa (a) (1,71 g, 7,2 mmol) se le añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (9 ml, 36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con dietil éter (50 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,09 g).

Preparación 70**1-{2-[3-(3-Hidroximetilbencil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

25 Una solución 0,2 M del producto de la Preparación 35 (760 mg, 2,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida se añadió gota a gota a una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (364 mg, 2,24 mmol) y diisopropiletilamina (0,31 ml, 2,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (11 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron diisopropiletilamina (0,31 ml, 2,24 mmol) y el producto de la Preparación 69 (578 mg, 3,4 mmol) y esta mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con diclorometano (20 ml) y esta solución se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x), saturado cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,12 g). CLEM (2-90) $T_r = 4,01$ min.; EM m/z M+H = 503,5.

Preparación 71**1-{2-[3-(3-Formilbencil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

35 Una solución del producto de la Preparación 70 (1,12 g, 2,23 mmol) en diclorometano (11,1 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,70 mmol) y dimetilsulfóxido (0,949 ml, 13,4 mmol). Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió un complejo piridina-trióxido de azufre (1,06 g, 6,70 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, la reacción se detuvo con agua (15 ml) y la fase orgánica se lavó con agua fría (3 x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título de color amarillo intenso (609 mg). CLEM (2-90) $T_r = 4,13$ min; EM m/z M+H = 501,3.

40 Preparación 72**1-{2-[3-(3-[(R)-2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)bencil]ureido]etil}-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

45 Se añadió 5-[(R)-2-amino-1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (575 mg, 1,40 mmol) a una solución del producto de la Preparación 71 (609 mg, 1,2 mmol) y diisopropilamina (0,25 ml, 1,40 mmol) en diclorometano (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (385 mg, 1,80 mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la reacción se detuvo con ácido clorhídrico acuoso al 10 % (5 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con saturado bicarbonato sódico, cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (1,1 g). HPLC (10-70) $T_r = 3,55$ min; EM m/z M+H = 819,7.

50

Ejemplo 19**Ditrifluoroacetato de 1-{2-[3-(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]bencil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

5 Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (2,4 ml, 13,6 mmol) a una solución del producto de la Preparación 72 (1,1 g, 1,36 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad y el residuo se disolvió en una 1:1 mezcla de agua y acetonitrilo con TFA al 0,1 % y esta mezcla se purificó por HPLC (5-35 durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal ditrifluoroacetato (296 mg, pureza del 99 %). EM m/z M+H = 705,6.

Preparación 73**1-[(E)-3-(4-Nitrofenil)alil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

10 El producto de la Preparación 8 (2,96 g, 0,01 mol) y p-nitrocinnaldehído (1,77 g, 0,01 mol) se agitaron en 50 ml de diclorometano durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,33 g, 0,03 mol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. Después, la reacción se detuvo con 10 ml de agua y esta mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (3,8 g, rendimiento del 80 %).

Preparación 74**1-[3-(4-Aminofenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

20 El producto de la Preparación 73 (2,5 g, 5,4 mmol) se disolvió en 100 ml de etanol y la solución resultante se purgó con nitrógeno durante 30 min. Después, se añadió paladio sobre carbono (2,5 g; 50 % p/p agua; Pd al 10 %; 1,1 mmol Pd) mientras que se desgasificaba con nitrógeno. Esta mezcla se colocó después en hidrógeno (0,34 Mpa (50 psi)) hasta que ya no se consumía hidrógeno (~30 minutos). Después, la mezcla se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y esta mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,08 g, rendimiento del 90 %). EM m/z M+H = 430,5.

Preparación 75**1-{3-[4-(4-{2-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]etil}fenilamino)-fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

30 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron el producto de la Preparación 74 (400 mg, 0,8 mmol); 8-benciloxi-5-[(R)-2-[2-(4-bromofenil)etilamino]-1-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-quinolin-2-ona (769 mg, 1,2 mmol); tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (73 mg, 0,08 mmol, Pd al 20 %); y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (84 mg, 0,24 mmol). Esta mezcla se purgó con nitrógeno y después se secó, se añadió tolueno desgasificado (8 ml, 0,1 M) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 30 min. Después se añadió *tert*-butóxido sódico (382 mg, 4,0 mmol), y la temperatura se elevó a 95 °C durante 4 h, momento en el cual la CLEM mostró el consumo completo del producto de la Preparación 74 y un gran pico del producto (M+H = 956,7). Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con etilo acetato. Esta mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,5 g), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 76**1-{3-[4-(4-{2-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

40 El producto de la Preparación 75 se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y después se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 1,3 g del producto en bruto. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM, de forma gradualmente a metanol al 50 %) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, aproximadamente 75 % de pureza), que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 20**Ditrifluoroacetato de 1-{3-[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

50 El producto de la Preparación 76 (300 mg) se disolvió en 10 ml de etanol y esta mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió paladio sobre carbono (Pd al 10 %, 50 % p/p agua, 0,2 equiv. Pd) mientras se desgasificaba.

Después, la mezcla resultante se colocó en 1 atm. de hidrógeno durante 2 h, momento en el cual la reacción se completó por CLEM. Después, la solución se purgó con nitrógeno durante 15 min y después se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal ditrifluoroacetato (59 mg, pureza >95 %). EM *m/z* M+H = 752,8.

5 Preparación 77

1-[2-Fluoro-3-(4-hidroximetilpiperidin-1-ilmetil)-bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 8 (500 mg, 1,69 mmol), 2,6-bis(bromometil)-1-fluorobenceno (476 mg, 1,69 mmol, piperidin-4-ilmetanol (195 mg, 1,69 mmol) y carbonato potásico (466 mg, 3,37 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano/agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3 %/cloroformo para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (282 mg). EM *m/z* M+H = 532,3.

Preparación 78

15 1-[2-Fluoro-3-(4-formilpiperidin-1-ilmetil)bencil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 77 (282 mg, 0,53 mmol) se disolvió en diclorometano y a esta mezcla se le añadieron diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) y dimetilsulfóxido (115 µl, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -15 °C en atmósfera de nitrógeno y se añadió un complejo piridina-trióxido de azufre (255 mg, 1,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 40 min. Después, la reacción se detuvo con agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaH₂PO₄ acuoso (1 M x 3), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma (253 mg). EM *m/z* M+H = 530,4.

Ejemplo 21

Ditrifluoroacetato de 1-[2-Fluoro-3-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 78 (253 mg, 0,48 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol (6 ml) y a esta mezcla se le añadieron acetato de 5-[(R)-2-amino-1-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (228 mg, 0,58 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (317 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 2:3 de acetonitrilo y ácido clorhídrico acuoso 6 N, y esta mezcla se calentó a 55 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (1:1:0,005) y se purificó por cromatografía en columna en fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (175 mg). EM *m/z* M+H = 734,5.

Preparación 79

2-[4-(3-Bromopropoxi)fenil]etanol

A una solución de alcohol de 4-hidroxifenilo (4,37 g, 31,0 mmol) y carbonato potásico (6,55 g, 47,0 mmol) en acetonitrilo (62,0 ml) se le añadió 1,3 dibromopropano (31,0 ml, 316 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de 4:1 de hexanos y acetato de etilo para dar el compuesto del título (6,21 g) en forma de un sólido de color blanco.

40 Preparación 80

1-{3-[4-(2-Hidroxietil)fenoxi]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución del producto de la Preparación 79 (1,11 g, 4,30 mmol) y diisopropiletilamina (0,90 ml, 5,10 mmol) en acetonitrilo (21,5 ml) se le añadió el producto de la Preparación 8 (1,27 g, 4,30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C. durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (25 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,98 g, 85 % de pureza). EM *m/z* M+H = 475,5.

Preparación 81

1-{3-[4-(2-Oxoetil)fenoxi]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 80 (723 mg, 1,53 mmol) y diclorometano (75 ml) se enfrió a aproximadamente 5 °C y se añadieron diisopropiletilamina (798 ml, 4,58 mmol) y dimetilsulfóxido (649 ml, 9,15 mmol). Después se añadió piridina-trióxido de azufre (728 mg, 4,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante

45 min Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (25 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (604 mg). EM *m/z* M+H = 473,4.

Preparación 82

5 **1-[3-(4-{2-[(R)-2-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}etil)-fenoxi]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

10 El producto de la Preparación 81 (604 mg, 1,28 mmol) se disolvió en metanol (6,4 ml) y se añadieron 5-[(R)-2-amino-1-(*tert*-butildimetilsilanilo)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (605 mg, 1,53 mmol) y diisopropiletilamina (0,27 ml, 1,53 mmol). Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (405 mg, 1,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y esta solución se lavó con bicarbonato sódico saturado (25 ml), cloruro sódico saturado (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (704 mg). EM *m/z* M+H = 791,8.

Ejemplo 22

15 **Ditrifluoroacetato de 1-[3-(4-{2-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}etil)fenoxi]propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

20 Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (1,5 ml, 8,87 mmol) a una solución del producto de la Preparación 82 (702 mg, 0,89 mmol) en diclorometano (4,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por HPLC (2-35 durante 90 min) para dar el compuesto del título (92 mg) en forma de un polvo de color blanco. EM *m/z* M+H = 677,4.

Preparación 83

4-Yodofenilacetato de metilo

25 A una solución en agitación de ácido 4-yodofenilacético (5,0 g, 19,1 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,17 g, rendimiento del 98 %), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 84

[4-(4-Hidroxibut-1-inil)fenil]acetato de metilo

30 A una solución en agitación del producto de la Preparación 83 (4,5 g, 16,3 mmol) en dietilamina (100 ml) se le añadió but-3-in-1-ol (1,9 ml, 32,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (500 mg, 1,63 mmol) y CuI (154 mg, 0,815 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en dietil éter (200 ml) y esta solución se filtró para retirar sales. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 60 %/Hexano) para proporcionar el intermedio del título (3,03 g, rendimiento del 91 %).

35 Preparación 85

[4-(4-Hidroxibutilo)fenil]acetato de metilo

40 Una solución en agitación del producto de la Preparación 84 (2,8 g, 12,8 mmol) en metanol (50 ml) se enjuagó con nitrógeno y después se añadió paladio al 10 % sobre carbono (400 mg, 20 % p/p). Después, el matraz de reacción se colocó alternativamente al vacío y se enjuagó con hidrógeno durante ciclos y después se agitó en hidrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y después se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,75 g, rendimiento del 97 %), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 86

(4-{4-[4-(Bifeníl-2-ilcarbamoilo)xi]piperidin-1-il]butil}fenil)acetato de metilo

(a) {4-[4-(Tolueno-4-sulfonilo)xi]butil}fenil]acetato de metilo

45 A una solución en agitación del producto de la Preparación 85 (2,6 g, 12,5 mmol) en THF (100 ml) se le añadió DABCO (2,6 g, 25,0 mmol) y después cloruro de p-toluenosulfonilo (2,44 g, 13,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y después el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml). Después, la fase orgánica se lavó con agua (2 X 100 ml), ácido clorhídrico 1 N (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

50

(b) (4-{4-[4-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1-il]butil}fenil)acetato de metilo

Al producto en bruto de la etapa (a) se le añadió DMF (50 ml), diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,3 mmol) y el producto de la Preparación 8 (2,4 g, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,5 g, 86, rendimiento del 3 %). EM *m/z* 501,6 (MH⁺), Fr 4,89 min (10-70 % ACN: H₂O, HPLC de fase inversa).

Preparación 87**1-{4-[4-(2-Hidroxietyl)fenil]butil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución en agitación del producto de la Preparación 86 (2,0 g, 4,0 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota DIBAL (24 ml, 24 mmol, 1,0 M en THF). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se inactivó por adición lenta de metanol (hasta que el desprendimiento de gas cesó). Después, la mezcla se agitó durante 30 min y después se añadieron acetato de etilo (200 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,3 g, rendimiento del 69 %), que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 473,4 (MH⁺), Fr 4,53 min (10-70 % ACN: H₂O, HPLC de fase inversa).

Ejemplo 23**1-[2-(4-{2-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución en agitación del producto de la Preparación 87 (500 mg, 1,06 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadieron dimetilsulfóxido (0,60 ml, 10,6 mmol) y diisopropiletilamina (0,921 ml, 5,3 mmol). Después, la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió piridina-trióxido de azufre (842 mg, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se inactivó añadiendo agua (100 ml). Esta mezcla se agitó durante 10 min y después la fase orgánica se retiró y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó (MgSO₄) y después se filtró.

Al filtrado se le añadieron metanol (25 ml), acetato de 5-[(R)-2-amino-1-(*terc*-butildimetilsilanilo)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (419 mg, 1,06 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (468 mg, 2,12 mmol). Esta mezcla se agitó durante 16 h y después se condensó y, a la mezcla resultante, se le añadió una mezcla 1:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico acuoso 4 N (20 ml). Esta mezcla se calentó a 50 °C durante 17 h y después el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (8,0 ml) y la mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa (gradiente de elución, ACN al 10-50 %/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (67 mg, rendimiento del 7 % durante 3 etapas). EM *m/z* (MH⁺) 675,5; Fr 3,07 (10-70 % ACN: H₂O, HPLC de fase inversa).

Preparación 88**3-[5-(2-Etoxicarbonilvinil)tiofen-2-il]acrilato de etilo**

A una solución en agitación de hidruro sódico (2,1 g, 53 mmol, en aceite mineral al 60 %) en THF (200 ml) se le añadió lentamente trietilfosonoacetato (10 ml, 50 mmol). Se observó desprendimiento de gas hidrógeno y la reacción se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas (aproximadamente 30 min). A esta mezcla de reacción se le añadió 2,5-tiofenodocarboxaldehído (3 g, 21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 N (100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,8 g, rendimiento del 98 %), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 89**3-[5-(2-Etoxicarboniletil)tiofen-2-il]propionato de etilo**

Una solución en agitación del producto de la Preparación 88 (5,8 g, 21 mmol) en metanol (200 ml) se enjuagó con nitrógeno y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (576 mg, 10 % p/p) se añadió. El matraz de reacción se colocó alternativamente al vacío y se enjuagó con hidrógeno durante 3 ciclos y después la mezcla de reacción se agitó en hidrógeno durante 1 h. Después, la mezcla se enjuagó con nitrógeno, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (5,8 g, rendimiento del 99 %), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 90**3-[5-(3-Hidroxi)propil)tiofen-2-il]propan-1-ol**

A una solución en agitación de DIBAL (88 ml, 88 mmol, 1,0 M en ciclohexano) en THF (300 ml) a -78 °C se le añadió

gota a gota el producto de la Preparación 89 (5,0 g, 17,6 mmol). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min y después se inactivó por adición lenta de ácido clorhídrico acuoso 1 N (200 ml). Se añadió diclorometano (400 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (4 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (3,0 g, rendimiento del 85 %), que se usó sin purificación adicional.

Preparación 91

1-{3-[5-(3-Hidroxipropil)tiofen-2-il]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

(a) 3-[5-(3-Hidroxipropil)tiofen-2-il]propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 90 (423 mg, 2,1 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DABCO (420 mg, 4,2 mmol) y después cloruro de p-toluenosulfonilo (442 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

(b) 1-{3-[5-(3-Hidroxipropil)tiofen-2-il]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Al producto de la etapa (a) se le añadieron acetonitrilo (20 ml), diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,8 mmol) y el producto de la Preparación 8 (626 mg, 2,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 20 h y después se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5 %/DCM con NH₃ al 0,6 % (ac.)) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, rendimiento del 44 %). EM *m/z* (MH⁺) 479,6; F_r 4,15 min (10-70 % ACN: H₂O, HPLC de fase inversa).

Preparación 92

1-[3-(5-{3-[(R)-2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}tiofen-2-il)propil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

A una solución en agitación del producto de la Preparación 91 (450 mg, 0,94 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron dimetilsulfóxido (0,21 ml, 3,7 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,7 mmol). Esta mezcla se enfrió a -10 °C y se añadió piridina-trióxido de azufre (444 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se inactivó añadiendo agua (100 ml). Esta mezcla se agitó durante 10 min y después la fase orgánica se retiró y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó (MgSO₄) y se filtró.

Al filtrado se le añadieron metanol (20 ml), 5-[(R)-2-amino-1-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona acetato (368 mg, 0,93 mmol) y después triacetoxiborohidruro sódico (412 mg, 1,86 mmol). Esta mezcla se agitó durante 19 h y después la mezcla se condensó para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* (MH⁺) 795,8; F_r 4,93 min (ACN al 10-70 %: H₂O, HPLC de fase inversa).

Ejemplo 24

1-[3-(5-{3-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}tiofen-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Al producto en bruto de la Preparación 92 se le añadió una mezcla 1:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 4 N acuoso (25 ml). Esta mezcla se calentó a 50 °C durante 17 h y después el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (8,0 ml) y esta mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa (gradiente de elución, ACN al 10-50 %/H₂O) para proporcionar el compuesto del título (135 mg, rendimiento del 16 % durante 3 etapas). EM *m/z* (MH⁺) 681,5; F_r 3,03 (10-70 % ACN: H₂O, HPLC de fase inversa).

Preparación 93

4-Amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (1,008 g, 5,0 mmol) en una mezcla de tolueno (9 ml) y metanol (1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexano, 3,0 ml, 6,0 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El exceso de (trimetilsilil)diazometano se inactivó añadiendo ácido acético hasta que el color amarillo brillante de la mezcla de reacción desapareció. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó sin purificación adicional.

50

Preparación 94**4-Aciloilamino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo**

Al producto en bruto de la Preparación 93 se le añadieron diclorometano (10 ml, 0,5 M) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota con agitación cloruro de aciloilo (812 µl, 10 mmol). Después de 2 h, la reacción se interrumpió añadiendo metanol (aproximadamente 2 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se concentró al vacío. Se añadieron diclorometano (30 ml) y agua (30 ml) al residuo y esta mezcla se mezcló vigorosamente. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 95**4-{3-[4-(Bifenil-2-ilcarbamoilo) piperidin-1-il]propionilamino}-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo**

Al producto en bruto de la Preparación 94 se le añadieron el producto de la Preparación 8 (1,33 g, 4,5 mmol) y una mezcla de THF (22,5 ml) y metanol (2,5 ml). Esta mezcla se calentó a 50 °C con agitación durante 16 h y después el disolvente al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (gel de sílice; EtOAc) para dar el compuesto del título (0,82 g; F_r = 0,4, rendimiento del 29 % durante 3 etapas) en forma de un sólido espumoso de color blanquecino. EM *m/z* 566,4 (M+H, esperado 565,20 para C₃₀H₃₂ClN₃O₆).

Preparación 96**1-[2-(2-Cloro-4-hidroxi metil-5-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución del producto de la Preparación 95 (0,82 mg, 1,45 mmol) en una mezcla de THF (4,5 ml) y metanol (0,5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de litio (32 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 41 h. Después, la reacción se detuvo añadiendo ácido clorhídrico acuoso 1 N a 0 °C hasta que no se observó más burbujeo y esta mezcla se agitó durante 10 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo (aproximadamente 2 ml). Esta solución se purificó por RP-HPLC prep. (gradiente: acetonitrilo del 2 al 50 % en agua con TFA al 0,05 %). Las fracciones apropiadas se recogieron y se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Esta sal se trató con acetato de isopropilo (10 ml) e hidróxido sódico acuoso 1 N (10 ml) y la fase orgánica se recogió, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (161 mg, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM *m/z* 538,4 (M+H, esperado 537,20 para C₂₉H₃₂ClN₃O₅).

Preparación 97**1-[2-(2-Cloro-4-formil-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una solución del producto de la Preparación 96 (161 mg, 0,3 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió dimetilsulfóxido (213 µl, 3,0 mmol) y diisopropiletilamina (261 µl, 1,5 mmol). Esta mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió lentamente un complejo trióxido de azufre-piridina (238 mg, 1,5 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (aproximadamente 3 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. EM *m/z* 536,3 (M+H, esperado 535,19 para C₂₉H₃₀ClN₃O₅).

Preparación 98**1-[2-(4-[(R)-2-(terc-Butildimetilsilanilo)xi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-2-cloro-5-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

Al producto de la Preparación 97 en una mezcla de diclorometano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadió acetato de 5-[(R)-2-amino-1-(terc-butildimetilsilanilo)xi]etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (124,1 mg, 3,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (190,7 mg, 0,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se interrumpió añadiendo agua (aproximadamente 0,2 ml) y la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional. EM *m/z* 854,5 (M+H, esperado 853,36 para C₄₆H₅₆ClN₅O₇Si).

Ejemplo 25**Ditrifluoroacetato de 1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-5-metoxifenil-carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

A una suspensión del producto de la Preparación 98 en diclorometano (1,0 ml, 0,3 M) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (245 µl, 1,5 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h y después la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de DMF (0,5 ml), acetonitrilo/agua (1:1, con TFA al 0,1 %, 50

ES 2 566 155 T3

0,6 ml), TFA (0,3 ml) y acetonitrilo (aproximadamente 1 ml) y esta mezcla se purificó por RP-HPLC prep. (gradiente: acetonitrilo del 2 al 50 % en agua con TFA al 0,05 %). Las fracciones apropiadas se recogieron y se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 34 %, 98,7 % puro por HPLC) en forma de un sólido de color blanquecino. EM *m/z* 740,5 (M+H, esperado 739,28 para C₄₀H₄₂ClN₅O₇).

- 5 Usando los procedimientos descritos anteriormente y los materiales de partida apropiados, se prepararon los siguientes compuestos.

Ej.	Compuesto	EM
26	1-{7-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]heptil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	613,5
27	1-{8-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]octil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	627,5
28	1-{2-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	705,3
29	1-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,4
30	1-{2-[(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,7
31	1-{2-[(1R,3S)-3-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-ciclopentanocarbonil]amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	630,2
32	1-{2-[3-(5-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	647,5
33	1-{2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	662,5
34	1-[3-(3-(5-[2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil)ureido)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	661,3
35	1-{2-[(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	697,5
36	1-[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-fenilamino)encil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	724,5
37	1-{2-[3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-encilcarbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,3
38	3-[4-(3-Bifeníl-2-il-ureido)piperidin-1-il]-N-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)fenil)propionamida	675,5
39	1-{2-[(6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]piridin-2-ilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	691,5
40	1-{2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-ciclohexilcarbamoil}etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,7
41	1-{2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-ciclohexilcarbamoil}etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,7
42	1-{2-[(1R,3S)-3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil]amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	654,8
43	1-{2-[(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-benzoil]metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,4
44	1-{2-[(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-ciclohexanocarbonil]metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	696,5

(continuación)

Ej.	Compuesto	EM
45	1-[2-(4-{{[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
46	1-[2-(4-{{(S)-1-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,7
47	1-[2-(4-{{(R)-1-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,7
48	1-((S)-1-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoil}pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,7
49	1-[(S)-1-(4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil]pirrolidin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	716,8
50	1-[2-(4-{{[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	652,6
51	1-[2-(4-{{(R)-1-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	666,5
52	1-[2-(4-cloro-3-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	710,5
53	N-{2-[4-(3-Bifeníl-2-il-ureido)-piperidin-1-il]etil}-4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzamida	675,5
54	1-Bifeníl-2-il-3-{1-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxo-propil]piperidin-4-il}urea	681,7
55	3-[4-(3-Bifeníl-2-il-ureido)piperidin-1-il]-N-(3-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-encil)propionamida	689,5
56	1-(2-fluoro-3-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-encil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	637,5
57	1-[2-(3-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-4-metil-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,4
58	1-[2-(2-cloro-5-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	710,6
59	1-[2-(2,6-dicloro-4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	745,2
60	1-[1-(4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzoil]-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	730,8
61	1-[2-(4-{{[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]metil}-benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	652,5
62	1-[2-[etil-(4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)carbamoil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	704,5
63	1-(3-{4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]piperidin-1-il}-3-oxopropil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
64	1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,3
65	1-[2-[(5-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofeno-2-carbonil)amino]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,5

(continuación)

Ej.	Compuesto	EM
66	1-{2-[(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-3-nitro-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	735,7
67	1-[2-(4-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]metil)-ciclohexilcarbamoil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	658,8
68	1-[2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexanocarbonil)-metilamino]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,7
69	1-(2-fluoro-3-{4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]piperidin-1-ilmetil}bencil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	720,5
70	1-{2-[(6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]piridin-3-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	677,5
71	1-[3-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)piperidin-1-il)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	654,5
72	1-[2-(4-{2-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	666,5
73	1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,3
74	1-[2-fluoro-3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	748,5
75	1-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	676,4
76	1-[2-(3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	710,2
77	1-[2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-2-trifluorometoxifenilcarbamoil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	769,2
78	1-{3-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	752,6
79	1-[3-(4-{2-[(S)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
80	1-[2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-2-yodo-fenilcarbamoil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	802,1
81	1-[2-(2-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-6-metilfenilcarbamoil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	724,2
82	1-(2-{5-[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pencilcarbamoil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	656,5
83	1-[2-(2-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	756,2
84	1-{3-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)-fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	752,8
85	1-[2-fluoro-3-(4-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	762,8
86	1-[2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-2-metoxi-fenilcarbamoil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	706,3

(continuación)

Ej.	Compuesto	EM
87	1-[5-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)pentil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	704,3
88	1-{2-[1-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)-piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	730,8
89	1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-1-metil-etil}fenil-carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	704,4
90	1-{2-[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	744,4
91	1-[2-(2-fluoro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil-carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	694,3
92	1-{2-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	738,8
93	1-[2-(2,5-difluoro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil-carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	712,3
94	1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,3
95	1-[6-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	717,5
96	1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-naftalen-1-ilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	740,6
97	1-{2-[1-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-benzoil]piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	744,4
98	1-[3-(4-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	704,2
99	1-[3-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	663,7
100	1-[2-(5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-1H-benzoimidazol-2-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	673,7
101	1-[2-(4-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}ciclohexilo)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	696,4
102	1-[2-(4-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoilamino}ciclohexilo)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	724,4
103	1-[2-(4-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-hexanoilamino}ciclohexilo)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	738,4
104	1-[2-(1-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,4
105	1-{2-[3-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	691,7
106	1-{2-[(2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexil)-etil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	682,7
107	1-[2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	748,2

(continuación)

Ej.	Compuesto	EM
108	1-[2-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-2,6-diiodo-fenil-carbamoi]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	928,0
109	1-[2-(1-{4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-butiril]piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	696,4
110	1-[2-(1-{5-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoi]piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	710,4
111	1-[2-(1-{6-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-hexanoi]piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	724,4
112	1-[2-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-bencilcarbamoi]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,5
113	1-[2-(4-[[[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]metil]-bencilcarbamoi]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	666,5
114	1-[2-[3-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-bencil]ureido]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	705,6
115	1-[2-[3-(4-[[[(R)-2-(3-formilamino-4-v del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	681,7
116	1-[2-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-2-metil-fenil-carbamoi]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,4
117	1-(3-{4-[2-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]piperidin-1-il)etil]fenoxi]propil}-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	774,4
118	1-[2-(3-{2-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil]-bencilcarbamoi]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,4
119	1-[2-(3-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	649,5
120	1-(2-[[2-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi]acetil]metilamino]etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	720,4
121	1-(2-[[2-(3-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi]acetil]metilamino]etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	720,4
122	1-[2-[[5-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]furano-2-carbonil]metilamino]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	680,3
123	1-[2-[[5-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-tiofeno-2-carbonil]metilamino]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	696,2
124	1-[2-(4-{2-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi]fenoxi]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	679,3
125	1-[2-[4-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-benzoilamino]ciclohexil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	758,4
126	1-(2-{4-[2-(2-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi]acetilamino]ciclohexil]etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	788,4
127	1-(2-{4-[2-(3-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi]acetilamino]ciclohexil]etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	788,4
128	1-(2-{4-[2-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi]acetilamino]ciclohexil]etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	788,4
129	1-(2-{4-[[5-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]furano-2-carbonil]amino]ciclohexil]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	748,4

(continuación)

Ej.	Compuesto	EM
130	1-(2-{4-[(5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-tiofeno-2-carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	764,4
131	1-(2-{1-[2-(2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	774,4
132	1-(2-{1-[2-(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	774,4
133	1-(2-{1-[2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	774,4
134	1-(2-[1-(5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]furano-2-carbonil) piperidin-4-il}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	734,4
135	1-(2-[1-(5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-tiofeno-2-carbonil)piperidin-4-il}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	750,2
136	1-(2-[4-(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-benzoilamino)fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	752,4
137	1-(2-[4-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-benzoilamino)fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	752,4
138	1-(2-{4-[2-(2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	782,4
139	1-(2-{4-[2-(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	782,4
140	1-(2-{4-[2-(4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	782,4
141	1-(2-{4-[(5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]furano-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	742,4
142	1-(2-{4-[(5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-tiofeno-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	758,2
143	1-(2-[4-(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-benzoilamino)ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	758,4
144	1-[3-(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	663,4
145	1-[2-hidroxi-3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	692,3
146	1-[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)butil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	690,4
147	1-(2-[4-({2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}-metil)-fenilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	733,3
148	1-(2-[4-(2-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}-etil)-fenilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	747,4
149	1-(2-[4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-ciclohexilmetil)-carbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	696,6
150	1-(2-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}-etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	656,6

(continuación)

Ej.	Compuesto	EM
151	1-[2-(3-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	679,3
152	1-[2-(2-{2-[(S)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	679,3
153	1-[2-(2-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)encil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	711,3
154	1-(2-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	670,4
155	1-[2-((1R,3S)-3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclopentano-carbonil)amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	654,8
156	1-[3-(4-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	675,5
157	1-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	661,3
158	1-[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)butil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	675,5
159	1-[3-(5-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}furano-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	665,6
160	1-[2-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)-1-metilureido]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	719,2
161	1-[2-[1-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)piperidin-4-il]etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	773,3
162	1-[3-(3-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	675,5
163	1-[3-(5-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}tetrahydrofurano-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	669,6
164	1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etilcarbamoil}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	706,5
165	1-[9-[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil]-piperidin-4-il éster del ácido (5-bromobifeníl-2-il)carbámico	NA
166	1-[9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil]-piperidin-4-il éster del (2'-fluorobifeníl-2-il)carbámico	659,5
167	1-[9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil]piperidin-4-il éster del ácido (3'-cloro-3,5-difluorobifeníl-2-il)carbámico	711,8
168	1-[9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil]piperidin-4-il éster del ácido (3',5'-dicloro-3,5-difluorobifeníl-2-il)carbámico	745,5
169	1-[9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil]-piperidin-4-il éster del ácido (3,5-difluorobifeníl-2-il)carbámico	677,5

Preparación 99**1-[2-(4-[1,3]dioxolan-2-ilfenilcarbamoil)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico**

5 Una mezcla de 4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (2,73 g, 8,79 mmol) y N-(4-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)acrilamida (2,05 g, 8,80 mmol) se calentaron en 100 ml de metanol/diclorometano 1:1 a

50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La solución después se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. EM *m/z* calc. para C₃₁H₃₅N₃O₅ (M+H)⁺ 530,6; encontrado 530,4.

Preparación 100

5 1-[2-(4-Formilfenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 99 se disolvió de nuevo en 40 ml de metanol y se añadieron 25 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se trituró con diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (2,47 g). CLEM (2-90) T_r = 4,27 min; EM *m/z* calc. para C₂₉H₃₁N₃O₄ (M+H)⁺ 486,6, encontrado 486,5.

Preparación 101

1-[2-(4-[(R)-2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)fenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

15 Una mezcla del producto de la Preparación 100 (1,70 g, 3,51 mmol) y acetato de 5-[(R)-2-amino-1-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (1,65 g, 4,19 mmol) en 40 ml de 1:1 metanol y diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,23 g, 10,5 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después, la reacción se detuvo con agua y se diluyó con acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,9 g). EM *m/z* calc. para C₄₆H₅₇N₅O₆Si (M+H)⁺ 805,0, encontrado 804,6.

Ejemplo 170

25 1-[2-(4-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil)-fenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 101 (2,9 g, 3,6 mmol) se disolvió en 75 ml de diclorometano y se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (0,85 ml, 5,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un aceite. Después, el producto se disolvió en ácido acético/agua (1:1) y se purificó por HPLC prep..... para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (2-90) T_r = 3,67 min.; EM *m/z* calc. C₄₀H₄₃N₅O₆ (M+H)⁺ 690,8, encontrado 690,3.

Usando los procedimientos descritos en el presente documento y los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los siguientes compuestos.

Ej.	Compuesto	EM
171	1-[2-(4-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]metil)fenilcarbamoil)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
172	1-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
173	1-{9-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
174	1-(2-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilcarbamoil)-etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
175	1-(2-{5-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]pentilcarbamoil)etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
176	1-(2-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA
177	1-(2-{6-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico	NA

(continuación)

Ej.	Compuesto	EM
178	1-[2-(4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-benzoilamino)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
179	1-[2-(4-[[[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]metil]benzoilamino)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
180	1-{3-[4-(4-{2-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil]fenilamino]fenil]propil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	776,5
181	1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]fenil-carbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	724,5
182	1-[2-(2-cloro-4-[[[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil]-5-metoxifenil-carbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	754,5

Preparación 102**(R)-(1-azabicyclo[3.2.1]oct-4-il) éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico**

- 5 Se calentaron isocianato de 2-bifenilo (1,00 g, 5,12 mmol) y clorhidrato de (R)-(-)-3-quinuclidinol (921 mg, 5,63 mmol) juntos en N,N-dimetilformamida (2,06 ml) a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y después se calentó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 10 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (3 x 20 ml) y los extractos acuosos combinados se hicieron básicas a pH 8-9 con carbonato potásico. Después, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,64 g, rendimiento del 99 %).

Preparación 103**Bromuro de (R)-4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-(9-bromononil)-1-azoniabicyclo[3.2.1]octano**

- 15 A una solución en agitación del producto de la Preparación 102 (1,21 g, 3,76 mmol) y trietilamina (1,05 ml, 7,52 mmol) en acetonitrilo (18,8 ml) se le añadió 1,9-dibromononano (994 µl, 4,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10 %/diclorometano, hidróxido de amonio al 0,5 %) para dar el compuesto del título (1,04 g, 1,97 mmol, rendimiento del 52 %).

Preparación 104**Bromuro de (R)-1-(9-N,N-di(terc-butoxicarbonil)aminononil)-4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-azomabicyclo[3.2.1]octano**

- 25 A una solución en agitación de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral) (126 mg, 3,15 mmol) en N,N-dimetil-formamida (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se le añadió iminodicarboxilato de di-terc-butilo (513 mg, 2,3b mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se enfrió a 0 °C y se añadió el producto de la Preparación 103 (1,04 g, 1,97 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 12 h y después el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 105**Bromuro de (R)-1-(9-aminononil)-4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-azomabicyclo[3.2.1]octano**

- 35 El producto de la Preparación 104 (1,31 g, 1,97 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml) y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 M (20 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se hicieron básicos con carbonato potásico y se extrajeron con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el

compuesto del título (210 mg, rendimiento del 23 % durante 2 etapas).

Preparación 106

Bromuro de (R)-1-{9-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxi-etilamino]-nonil}-4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[3.2.1]octano

- 5 El producto de la Preparación 105 (210 mg, 0,45 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (28b mg, 1,35 mmol) se agitaron en dicloroetano (4,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió el producto de la Preparación b (1b3 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y después se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10-50 %/diclorometano, hidróxido de amonio al 0,5 %) para dar el compuesto del título (131 mg, rendimiento del 38 %).

Ejemplo 18

Ditrifluoroacetato bromuro de 4-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

- 15 A una solución en agitación del producto de la Preparación 105 (131 mg, 0,17 mmol) en metanol (1,8 ml) se le añadió paladio (10 % en peso de base seca sobre carbono activado; 39 mg) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol (2 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de su sal ditrifluoroacetato (8 mg). EM *m/z* 667,5.
- 20 Usando los procedimientos descritos en el presente documento y los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los siguientes compuestos.

Ej.	Compuesto	EM
184	8-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	667,3
185	Bromuro de 7-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-9-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano	695,5
186	9-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-3-oxa-9-aza-triciclo[3.3.1.0*2,4*]non-7-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	681,5

Preparación A

Cultivo celular y preparación de membrana de células que expresan los receptores β_1 , β_2 o β_3 adrenérgicos humanos

- 25 Líneas celulares de células de ovario de hámster chino (CHO, *de chinese hamster ovary*) que expresaban de forma estable los receptores β_1 , β_2 o β_3 adrenérgicos, respectivamente, se hicieron crecer casi hasta confluencia en medio F-12 de Ham con SBF al 10% en presencia de 500 $\mu\text{g/ml}$ de geneticina. La monocapa celular se levantó con EDTA 2 mM en PBS. Las células se sedimentaron mediante centrifugación a 1.000 rpm, y, o bien los sedimentos celulares se conservaron congelados a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ o bien se prepararon las membranas inmediatamente para su uso. Para la preparación de membranas que expresaban receptores β_1 y β_2 , los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de lisis (HEPES/HCl 10 mM, EDTA 10mM, pH 7,4 a $4\text{ }^\circ\text{C}$) y se homogeneizaron usando un homogeneizador de cristal Dounce de ajuste estrecho (30 golpes) en hielo. Para las membranas que expresaban el receptor β_3 , más sensibles a proteasa, los sedimentos celulares se homogeneizaron en tampón de lisis (Tris/HCl 10 mM, pH 7,4) complementados con un comprimido de "comprimidos de cóctel de inhibidor completo de proteasa" con EDTA 2 mM por 50 ml de tampón (Roche, n.º de catálogo 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). El homogeneizado se centrifugó a $20.000\text{ } \times g$, y el sedimento resultante se lavó una vez con tampón de lisis mediante resuspensión y centrifugación, como anteriormente. El sedimento final se resuspendió entonces en tampón de ensayo de unión (Tris/HCl 75 mM pH 7,4, MgCl_2 12 mM, EDTA 1 mM). La concentración de proteína de la suspensión de membrana se determinó mediante los procedimientos descritos en Lowry y col., 1951, Journal of Biological Chemistry, 193, 265; y Bradford, Analytical Biochemistry, 1976, 72, 248-54. Todas las membranas se conservaron congeladas en alícuotas a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ o se usaron inmediatamente.

Preparación B**Cultivo celular y preparación de membrana de células que expresan los receptores muscarínicos humanos M₁, M₂, M₃ y M₄**

5 Líneas celulares CHO que expresaban de forma estable los subtipos clonados hM₁, hM₂, hM₃ y hM₄ del receptor muscarínico humano, respectivamente, se hicieron crecer casi hasta confluencia en medio F-12 de Ham complementado con SBF al 10% y 250 µg/ml de geneticina. Las células se hicieron crecer en un incubador de CO₂, al 5 % a 37 °C y se levantaron con EDTA 2 mM en dPBS. Las células se recogieron mediante centrifugaron durante 5 minutos a 650 x g, y, o bien los sedimentos celulares se conservaron congelados a -80 °C o bien se prepararon las membranas inmediatamente para su uso. Para la preparación de membrana, los sedimentos celulares se resuspendieron en tampón de lisis y se homogeneizaron con un disgregador de tejido Polytron PT- 2100 (Kinematica AG; 20 segundos x 2 ráfagas). Las membranas sin procesar se centrifugaron a 40.000 x g durante 15 minutos a 4 °C. El sedimento de membrana se resuspendió después con tampón de resuspensión y se homogeneizó de nuevo con el disgregador de tejido Polytron. La concentración de proteína de la suspensión de membrana se determinó mediante el procedimiento descrito en Lowry y col., 1951, Journal of Biochemistry, 193, 265. Todas las membranas se conservaron congeladas en alícuotas a -80 °C o se usaron inmediatamente. Las alícuotas de las membranas preparadas con receptor hM₅ se obtuvieron directamente de Perkin Elmer y se conservaron a -80 °C hasta su uso.

Procedimiento de ensayo A**Ensayo de unión de radioligando para los receptores β₁, β₂ y β₃ adrenérgicos humanos**

20 Los ensayos de unión se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos, en un volumen total de ensayo de 100 µl con 10-15 µg de proteína de membrana que contenía los receptores β₁, β₂ o β₃ adrenérgicos humanos en tampón de ensayo (Tris/HCl 75 mM, pH 7.4 a 25°C, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,2%); Los estudios de saturación de la unión para la determinación de los valores de K_d del radioligando se efectuaron usando [³H]-dihidroalprenolol (NET-720, 100 Ci/mmol, (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) para los receptores β₁ y β₂ y [¹²⁵I]-(-)-yodocianopindolol (NEX-189, 220 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) a 10 u 11 concentraciones diferentes que oscilaban desde 0,01 nM hasta 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de of K_i de los compuestos de análisis se efectuaron con [³H]-dihidroalprenolol a 1 nM y [¹²¹I]-(-)-yodocianopindolol a 0,5 nM para 10 u 11 concentraciones diferentes de los compuestos de análisis que oscilaban desde 10 pM hasta 10 µM. La unión no específica se determinó en presencia de propanolol 10 µM. Los ensayos se incubaron durante 1 hora a 37 °C, y después, las reacciones de unión se detuvieron mediante la filtración rápida sobre GF/B para los receptores β₁, y β₂ o placas de filtro GF/C de fibra de vidrio para los receptores β₃ (Packard BioScience Co., Meriden, CT) presumergidas en polietilenimina al 0,3 %. Las placas de filtro se lavaron tres veces con tampón de filtración (Tris/HCl 75 mM, pH 7.4 a 4°C, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 1 mM) para eliminar la radiactividad no unida. Las placas se secaron después y se añadieron 50 µl de líquido de centelleo Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) y las placas se contaron en un contador de centelleo de líquidos Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Los datos de unión se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 3 parámetros para un sitio de competición. El mínimo de la curva se fijó al valor de la unión no específica, determinada en presencia de propanolol 10 µM. Los valores de K_i para los compuestos de análisis se calcularon a partir de los valores observados de IC₅₀ y el valor de K_D del radioligando usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH., Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 23, 3099-108).

En este ensayo, un valor de K_i menor indica que un compuesto de análisis tiene una afinidad de unión mayor para el receptor analizado. Se encontró que los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo tuvieron típicamente valores de K_i de menos de alrededor de 300 nM para el receptor β₂ adrenérgico. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los ejemplos 3 a 6 tuvieron valores de K_i de menos de 10 nM.

45 Si se desea, la selectividad del subtipo de receptor por un compuesto de análisis puede calcularse como el cociente de K_i(β₁)/K_i(β₂) o K_i(β₃)/K_i(β₂). Típicamente, los compuestos de esta invención demostraron mayor unión al receptor β₂ adrenérgico en comparación con el receptor β₁ o β₃ adrenérgico, es decir, K_i(β₁) o K_i(β₃) es típicamente mayor que K_i(β₂). En general, los compuestos que tienen selectividad por el receptor β₂ adrenérgico sobre los receptores β₁ o β₃ adrenérgicos se prefieren; especialmente l compuestos que tienen una selectividad mayor de alrededor de 5; y en particular, mayor de alrededor de 8, A modo de ejemplo, los compuestos de los ejemplos 3 y 6 tuvieron un cociente de K_i(β₁)/K_i(β₂) mayor que 8.

Procedimiento de ensayo B**Ensayo de unión de radioligando para receptores muscarínicos**

55 Se llevaron a cabo ensayos de unión de radioligando para receptores muscarínicos humanos clonados en placas de microtitulación de 96 pocillos en un volumen de ensayo total de 100 µl. Se diluyeron membranas de células CHO que expresan de forma estable cualquiera de los subtipos hM₁, hM₂, hM₃, hM₄ o hM₅ tampón de ensayo a las siguientes concentraciones de proteína específica diana (µg/pocillo): 10 µg para hM₁, 10-15 µg para hM₂, 10-20 µg para hM₃, 10-20 µg para hM₄, y 10-12 µg para hM₅ para obtener señales similares (cpm). Las membranas se homogeneizaron

brevemente usando un disgregador de tejidos Polytron (10 segundos) antes de ensayar la adición a la placa. Los estudios de saturación de la unión para determinar los valores de K_D del radioligando se llevaron a cabo usando L-[N-metil- ^3H]escopolamina metilo cloruro (^3H -NMS) (TRK666, 84,0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Inglaterra) a concentraciones que oscilaban desde 0,001 nM hasta 20 nM. Se llevaron a cabo ensayos de desplazamiento para determinar los valores K_i de los compuestos de análisis con ^3H -NMS a 1 nM y once concentraciones diferentes de compuestos de análisis. Los compuestos de análisis se disolvieron inicialmente a una concentración de 400 μM en tampón de dilución y después se diluyeron en serie a 5x con tampón de dilución hasta concentraciones finales que oscilaron desde 10 pM hasta 100 μM . El orden y volúmenes de adición a las placas de ensayo fueron los siguientes: 25 μl de radioligando, 25 μl de compuesto de análisis diluido, y 50 μl de membranas. Las placas de ensayo se incubaron durante 60 minutos a 37 °C. Las reacciones de unión se detuvieron mediante filtración rápida sobre placas de fibra de vidrio GF/B (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) pretratadas con BSA al 1%. Las placas de filtro se lavaron tres veces con tampón de lavado (HEPES 10 mM) para eliminar la radiactividad no unida. Las placas se secaron al aire y se añadieron a cada pocillo 50 μl de líquido de centelleo Microscint-20 (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). Las placas se contaron después en un contador de centelleo para líquidos PerkinElmer Topcount (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). Los datos de unión se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de un sitio de competición. Los valores de K_i para los compuestos de análisis se calcularon a partir de los valores observados de IC_{50} y el valor de K_D del radioligando, usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y; Prusoff WH. (1973) *Biochemical Pharmacology*, 22(23):3099-108). los valores de K_i se convirtieron a valores de pK_i para determinar la media geométrica y los intervalos de confianza al 95 %. Estos resúmenes estadísticos volvieron a convertirse a valores de K_i para la publicación de los datos.

En este ensayo, un valor de K_i menor indica que el compuesto de análisis tiene una afinidad de unión mayor para el receptor analizado. Se encontró que los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo tuvieron típicamente un valor de K_i de menos de alrededor de 300 nM para el receptor muscarínico M_3 . Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los ejemplos 3 a 6 tuvieron valores de K_i de menos de 10 nM.;

Procedimiento de ensayo C

Ensayo de AMPc Flashplate de células enteras en líneas celulares de CHO que expresan de forma heteróloga receptores humanos β_1 , β_2 o β_3 adrenérgicos

Los ensayos de AMPc se llevaron a cabo en un formato de radioinmunoensayo usando el sistema de ensayo de activación de adenililo ciclasa Flashplate con [^{125}I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la determinación de la potencia agonista de receptor β (EC_{50}), Líneas celulares CHO que expresaban de forma estable los receptores humanos clonados β_1 , β_2 o β_3 adrenérgicos se hicieron crecer casi hasta confluencia en medio F-12 de Ham complementado con SBF al 10% y genecitina (250 $\mu\text{g/ml}$). Las células se lavaron con PBS y se despegaron en dPBS (de *Dulbecco's Phosphate Buffered Saline*, solución salina tamponada con fosfato, sin CaCl_2 ni MgCl_2) que contenía EDTA 2 mM o solución de Tripsina-EDTA (tripsina al 0,05% /EDTA 0,53 mM). Tras contar las células en un contador de células Coulter, las células se sedimentaron mediante centrifugación a 1.000 rpm y se resuspendieron en tampón de estimulación que contenía IBMX (PerkinElmer Kit) precalentado a temperatura ambiente a una concentración de $1,6 \times 10^5$ a $2,8 \times 10^6$ células/ml. En este ensayo se usaron alrededor de 60.000 a 80.000 células. Los compuestos de análisis (10 mM en DMSO) se diluyeron en PBS que contenía 0,1 % de BSA en Beckman Biomek-2000 y se analizaron a 11 concentraciones diferentes que oscilaron desde 100 μM hasta 1 pM. Las reacciones se incubaron durante 10 min a 37 °C y se detuvieron mediante la adición de 100 μl de tampón de detección frío que contenía [^{125}I]-AMPc (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). La cantidad de AMPc producido (pmol/pocillo) se calculó sobre la base de las cuentas observadas para las muestras y los patrones de AMPc como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) con la ecuación sigmoidea. La ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH., *Biochemical Pharmacology*, 1973, 22, 23,3099-108) se usó para calcular los valores de EC_{50} .

En este ensayo, un valor de EC_{50} menor indica que el compuesto de análisis tiene una actividad funcional mayor en el receptor analizado. Se encontró que los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo tuvieron típicamente un valor de EC_{50} menos de alrededor de 300 nM para el receptor β_2 adrenérgico. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los ejemplos 3 a 6 tuvieron valores de K_i de menos de 10 nM.

Si se desea, la selectividad del subtipo de receptor por un compuesto de análisis puede calcularse como el cociente de $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$ o $EC_{50}(\beta_3)/EC_{50}(\beta_2)$. Típicamente, los compuestos de esta invención demostraron mayor actividad funcional en el receptor β_2 adrenérgico en comparación con el receptor β_1 o β_3 adrenérgico, es decir, $EC_{50}(\beta_1)$ o $EC_{50}(\beta_3)$ es típicamente mayor que $EC_{50}(\beta_2)$. En general, los compuestos que tienen selectividad por el receptor β_2 adrenérgico sobre los receptores β_1 o β_3 adrenérgicos se prefieren; especialmente los compuestos que tienen una selectividad mayor de alrededor de 5; y en particular, mayor de alrededor de 10. A modo de ejemplo, los compuestos de los ejemplos 3 y 6 tuvieron cocientes de $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$ mayores que 10.

Procedimiento de ensayo D**Ensayos funcionales de antagonismo para subtipos del receptor muscarínico****A. Bloqueo de la inhibición de la acumulación de AMPc mediada por agonista**

5 En este ensayo, la potencia funcional de un compuesto de análisis se determina midiendo la capacidad del compuesto de análisis para bloquear la inhibición por la oxotremorina de la acumulación de AMPc mediada por forskolina en células CHO-K1 que expresan el receptor hM₂. Los ensayos de AMPc se llevan a cabo en un formato de radioinmunoensayo usando el sistema de ensayo de activación de adenililo ciclasa Flashplate con [¹²⁵I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se lavan una vez con PBS y se levantan con solución de tripsina-EDTA (tripsina 0,05 %/ 0,53 mM) como se describen en la sección de Cultivo celular y preparación de membrana anterior. Las células despegadas se lavan dos veces mediante 650 x g durante cinco minutos en 50 ml de dPBS. El sedimento celular se resuspende después en 10 ml de PBS, y las células se cuentan con un contador de partículas Coulter Z1 Dual Particle Counter (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Las células se centrifugan de nuevo a 650 x g durante cinco minutos y se resuspenden en tampón de estimulación a una concentración de ensayo de $1,6 \times 10^6$ - $2,8 \times 10^6$ células/ml.

15 El compuesto de análisis se disuelve inicialmente hasta una concentración de 400 µM en tampón de dilución (dPBS complementado con 1 mg/ml de BSA (0.1%)), y después se diluyó en serie con tampón de dilución hasta concentraciones molares finales que oscilaron desde 100 µM hasta 0,1 nM. La oxotremorina se diluye de una manera similar

20 Para determinar la inhibición de la actividad adenililo ciclasa (AC) de la oxotremorina, se añaden 25 µl de forskolina (concentración final 25 µM diluida en dPBS), 25 µl de oxotremorina diluida, y 50 µl de células a los pocillos de ensayo del agonista. Para determinar la capacidad de un compuesto de análisis para bloquear la actividad AC inhibida por oxotremorina, se añaden a los pocillos de ensayo restantes 25 µl de forskolina y oxotremorina (concentraciones finales de 25 µM y 5 µM respectivamente, diluidas en dPBS), 25 µl de compuestos de análisis diluidos y 50 µl de células.

25 Las reacciones se incuban durante 10 minutos a 37 °C y se frenan mediante la adición de 100 µl de tampón de detección enfriado en hielo. Las placas se sellan, se incuban durante toda la noche a temperatura ambiente y se cuentan a la mañana siguiente en un contador de centelleo de líquidos PerkinElmer TopCount (PerkinElmer Inc., Wellesley, MA). La cantidad de AMPc producido (pmol/pocillo) se calcula sobre la base de las cuentas observadas para las muestras y los patrones de AMPc como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los datos se analizan mediante análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando la ecuación de regresión no lineal para un sitio de competición. La ecuación de Cheng-Prusoff se usa para calcular la K_i usando la EC₅₀ de la curva de concentración de oxotremorina-repuesta y la concentración de ensayo de oxotremorina como la y [L], respectivamente.

35 En este ensayo, un valor de K_i menor indica que el compuesto de análisis tiene una actividad funcional mayor en el receptor analizado. Se encontró que los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo tuvieron típicamente un valor de K_i de menos de alrededor de 300 nM para el bloqueo de la inhibición por oxotremorina de la acumulación de AMPc mediada por forskolina en células CHO-K1 que expresan el receptor muscarínico hM₂. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del ejemplo 3 tuvo un valor de K_i de menos de 10 nM.

B. bloqueo de la unión de [³⁵S]GTPγS mediada por agonista

40 En un segundo ensayo funcional, la potencia funcional de los compuestos de análisis puede determinarse midiendo la capacidad de los compuestos para bloquear la unión de [³⁵S]GTPγS estimulada por oxotremorina en células CHO-K1 que expresan el receptor hM₂

En el momento de su uso, las membranas congeladas se descongelaron y después se diluyeron en tampón de ensayo con una concentración final de tejido diana de 5-10 µg de proteína por pocillo. Las membranas se homogeneizaron brevemente usando un disgregador de tejidos Polytron PT-2100 y después se añadieron a las placas de ensayo.

45 El valor de EC₉₀ (concentración eficaz para un 90 % de respuesta máxima) para la estimulación de la unión de [³⁵S]GTPγS por el agonista oxotremorina se determinó en cada experimento.

50 Para determinar la capacidad de un compuesto de análisis para inhibir la unión de [³⁵S]GTPγS estimulada por oxotremorina, se añadió lo siguiente a cada pocillo de las placas de 96 pocillos: 25 µl de tampón de ensayo con [³⁵S]GTPγS (0,4 nM), 25 µl de oxotremorina (EC₉₀) y GDP (3 µM), 25 µl de compuesto de ensayo diluido y 25 µl de membranas de células CHO que expresan el receptor hM₂. Las placas de ensayo se incubaron a 37 °C durante 60 minutos. Las placas de ensayo se filtraron sobre filtros GF/B pretratados con BSA al 1 % usando un cosechador celular PerkinElmer de 96 pocillos. Las placas se lavaron con tampón de lavado enfriado en hielo 3 x 3 segundos y después se secaron al aire o al vacío. Se añadió líquido de centelleo Microscint-20 a cada pocillo (50 µl), y cada placa se selló y su radiactividad se contó en un Topcounter (PerkinElmer). Los datos se analizan mediante análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando la ecuación de regresión no lineal para un sitio de competición. La ecuación de Cheng-Prusoff se usó para calcular la K_i usando los

valores de EC_{50} de la curva de concentración-repuesta para el compuesto de ensayo y la concentración de oxotremorina en el ensayo como la $[L]$, concentración de ligando, respectivamente.

En este ensayo, un valor de K_i menor indica que el compuesto de análisis tiene una actividad funcional mayor en el receptor analizado. Se encontró que los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo tuvieron típicamente un valor de K_i de menos de alrededor de 300 nM para el bloqueo de la unión de [35 S]GTP γ S estimulada por oxotremorina en células CHO-K1 que expresan el receptor hM $_2$. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del ejemplo 3 tuvo un valor de K_i de menos de 10 nM.

C. Bloqueo de la liberación de calcio mediada por agonista por medio de ensayos FLIPR

Los subtipos del receptor muscarínico (receptores M $_1$, M $_3$ y M $_5$), que se acoplan a proteínas G $_q$, activan la vía de la fosfolipasa C (FLC) mediante la unión de un agonista al receptor. Como resultado, la FLC activada hidroliza el fosfatidil inositol disfosfato (PIP $_2$, de *phosphatyl inositol diphosphate*) a diacilglicerol (DAG) y fosfatidil-1,4,5-trifosfato (IP $_3$), lo cual, a su vez, genera liberación de calcio a partir de los almacenes intracelulares, es decir, el retículo endoplásmico y sarcoplásmico. El ensayo FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) saca rendimiento de este aumento del calcio intracelular mediante el uso de un colorante sensible a calcio (Fluo-4AM, Molecular Probes, Eugene, OR) que fluoresce cuando se une calcio libre. Este suceso de fluorescencia se mide en tiempo real mediante el FLIPR, que detecta el cambio en la fluorescencia de una monocapa de células clonadas con los receptores M $_1$ y M $_3$ humanos, y M $_5$ de chimpancé. La potencia antagonista puede determinarse mediante la capacidad de los antagonistas de inhibir los aumentos de calcio intracelular mediado por agonistas.

Para los ensayos FLIPR de estimulación de calcio, se siembran células CHO que expresan de forma estable los receptores hM $_1$, hM $_3$ y cM $_5$ en placas de FLIPR de 96 pocillos la noche anterior de efectuar el ensayo. Las células sembradas se lavan dos veces mediante Cellwash (MTX Lab-systems, Inc.) con tampón de FLIPR (HEPES 10 mM, pH 7,4, cloruro cálcico 2 mM, probenecid 2,5 mM en solución salina tamponada de Hank (HBSS) sin calcio ni magnesio) para eliminar los medios de crecimiento y dejar 50 μ l/pocillo de tampón de FLIPR. Las células se incuban después en 50 μ l/pocillo de FLUO-4AM 4 μ M (se hizo una solución 2X) durante 40 minutos a 37 °C, dióxido de carbono al 5 %. Después del periodo de incubación con el colorante, las células se lavan dos veces con tampón de FLIPR, dejando un volumen final de 50 μ l/pocillo.

Para determinar la potencia antagonista, primero se determina la estimulación dependiente de la dosis de la liberación de Ca $^{2+}$ intracelular para la oxotremorina de modo que pueda medirse más tarde la potencia antagonista contra la estimulación por oxotremorina a una concentración EC_{90} . Las células se incuban primero con tampón de dilución del compuesto durante 20 minutos, seguida de la adición del agonista que es realizada por el FLIPR. Se genera un valor de EC_{90} para oxotremorina de acuerdo con el procedimiento detallado en la sección de determinación y reducción de datos de FLIPR de más adelante, en conjunción con la fórmula $EC_F = ((F/100-F)^{1/H}) * EC_{50}$. Se prepara una concentración de oxotremorina de 3 x EC_F en placas de estimulación de modo que se añada una concentración EC_{90} de oxotremorina a cada pocillo en las placas del ensayo de inhibición del antagonista.

Los parámetros usados para el FLIPR son: longitud de exposición de 0,4 segundos, potencia del láser de 0,5 vatios, longitud de onda de excitación de 488 nm, longitud de onda de emisión de 488 nm. El valor inicial se determina midiendo el cambio en la fluorescencia durante 10 segundos antes de la adición del agonista. Después de la estimulación del agonista, el FLIPR midió de forma continua el cambio de fluorescencia cada 0,5 a 1 segundo durante 1,5 minutos para capturar el máximo cambio de fluorescencia.

El cambio de fluorescencia se expresa como la fluorescencia máxima menos la fluorescencia inicial para cada pocillo. Los datos en bruto se analizan contra el logaritmo de la concentración de fármaco mediante regresión no lineal con el programa GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo incorporado para dosis-respuesta sigmoïdal. Los valores de K_i del antagonista se determinan mediante Prism usando el valor de EC_{50} de oxotremorina como la K_D y la EC_{90} de oxotremorina para la concentración de ligando de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff, 1973).

En este ensayo, un valor de K_i menor indica que el compuesto de análisis tiene una actividad funcional mayor en el receptor analizado. Se encontró que los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo tuvieron típicamente un valor de K_i de menos de alrededor de 300 nM para el bloqueo de la liberación de calcio mediada por agonista en células CHO que expresan de forma estable los receptores hM $_1$, hM $_3$ y cM $_5$. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del ejemplo 3 tuvo un valor de K_i de menos de 10 nM para los receptores hM $_1$, hM $_3$ y cM $_5$.

Procedimiento de ensayo E

Ensayo de AMPc Flashplate con una línea celular epitelial de pulmón que expresa de forma endógena el receptor humano β_2 adrenérgico

Para la determinación de las potencias y eficacias agonistas (actividades intrínsecas) en una línea celular que expresa niveles endógenos del receptor β_2 adrenérgico, se usó una línea celular epitelial de pulmón humano (BEAS-2B) (ATCC CRL-9609, American Type Culture Collection, Manassas, VA) (January B, y col., British Journal of Pharmacology, 1998, 123, 4.701-11). Las células se hicieron crecer hasta un 75-90 % de confluencia en medio completo libre de suero

(LHC-9 MEDIUM que contenía epinefrina y ácido retinóico, cat n.º 181-500, Biosource International, Camarillo, CA). El día anterior al ensayo, el medio se cambió a LHC- 8 (epinefrina ni ácido retinóico, cat n.º 141-500, Biosource International, Camarillo, CA). Los ensayos de AMPc se llevaron a cabo en un formato de radioinmunoensayo usando el sistema de ensayo de activación de adenililo ciclasa Flashplate con [¹²⁵I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El día del ensayo, las células se lavaron con PBS, se levantaron mediante raspado con EDTA 5 mM en PBS, y se contaron. Las células se resuspendieron mediante centrifugación a 1.000 rpm y se resuspendieron en tampón de estimulación precalentado a 37 °C a una concentración final de 600.000 células/ml. En este ensayo las células se usaron a una concentración final de 100.000 a 120.000 células/pocillo. Los compuestos de análisis se diluyeron en serie en tampón de ensayo (Tris/HCl 75 mM, pH 7,4 a 25°C, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,2 % en Beckman Biomek-2000. Los compuestos de análisis se analizaron en el ensayo a 11 concentraciones diferentes, que oscilaron desde 10 µM hasta 10 pM. Las reacciones se incubaron durante 10 min a 37 °C y se frenaron mediante la adición de 100 µl de tampón de detección enfriado en hielo. Las placas se sellaron, se incubaron durante la noche a 4 °C y se contaron a la mañana siguiente en un contador de centelleo Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). La cantidad de AMPc producido por ml de reacción se calculó sobre la base de las cuentas observadas para muestras y patrones de AMPc, como se describe en el manual de usuario del fabricante. Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete informático GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) usando el modelo de 4 parámetros para dosis-respuesta sigmoidal.

En este ensayo, un valor de EC₅₀ menor indica que el compuesto de análisis tiene una actividad funcional mayor en el receptor analizado. Se encontró que los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo tuvieron típicamente un valor de EC₅₀ de menos de alrededor de 300 nM para el receptor β₂ adrenérgico. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los ejemplos 3 a 6 tuvieron valores de EC₅₀ de menos de 10 nM.

Si se desea, la eficacia del compuesto de análisis (% Eff) se calculó a partir del cociente de la Emax observada (PARTE SUPERIOR de la curva ajustada) y la respuesta máxima obtenida para la curva de dosis respuesta de isoproterenol y se expresó como %Eff relativo a isoproterenol. Los compuestos de ejemplo de esta invención analizados en este ensayo demostraron típicamente un % Eff mayor que alrededor de 40.

Procedimiento de ensayo E

Duración de la broncoprotección en modelos de cobaya de broncoconstricción inducida por acetilcolina o inducida por histamina

Estos ensayos *in vivo* se usaron para evaluar los efectos broncoprotectores de los compuestos de análisis que presentaban actividad tanto antagonista del receptor muscarínico como agonista del receptor β₂ adrenérgico. Para aislar la actividad antagonista muscarínica en el modelo de broncoconstricción inducida por acetilcolina, se administró a los animales propanolol, un compuesto que bloquea la actividad del receptor β, antes de la administración de acetilcolina. La duración de la broncoprotección en el modelo de broncoconstricción inducido por histamina refleja la actividad agonista del receptor β₂ adrenérgico.

Grupos de 6 cobayas macho (Duncan-Hartley (HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI) que pesaban entre 250 y 350 g se identificaron de forma individual mediante tarjetas de jaula. A lo largo de todo el estudio, se permitió a los animales libre acceso al agua y al alimento.

Los compuestos de análisis se administraron por medio de inhalación a lo largo de 10 minutos en una cámara de dosificación de exposición de cuerpo entero (R&S Molds, San Carlos, CA). Las cámaras de dosificación se dispusieron de modo que el aerosol se liberase de forma simultánea a las 6 cámaras individuales desde un colector de distribución central. Los cobayas se expusieron a un aerosol de un compuesto o vehículo de análisis (WFI). Estos aerosoles se generaron a partir de soluciones acuosas usando un equipo nebulizador LC Star Nebulizer Set (modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) que funciona con una mezcla de gases (CO₂ = 5%, O₂ = 21 % y N₂ = 74%) a una presión de 22 psi. El flujo de gas a través del nebulizador a esta presión de funcionamiento fue aproximadamente de 3 l/minuto. Los aerosoles generados se llevaron dentro de las cámaras mediante presión positiva. No se usó ningún aire de dilución durante la dispensación de las soluciones en aerosol. Durante la nebulización de 10 minutos, se nebulizaron aproximadamente 1,8 ml de solución. Este valor se determinó de forma gravimétrica mediante comparación de los pesos antes y después de la nebulización del nebulizador marcado.

Los efectos broncoprotectores de los compuestos de análisis administrados por medio de inhalación se evaluaron usando pletismografía de cuerpo entero a las 1,5, 24, 48 y 72 horas después de la dosis.

Cuarenta y cinco minutos antes del inicio de la evaluación pulmonar, se anestesió a cada cobaya con una inyección intramuscular de ketamina (43,75 mg/kg), xilacina (3,50 mg/kg) y acepromacina (1,05 mg/kg). Tras rasurar y limpiar la zona quirúrgica con alcohol al 70 %, se efectuó una incisión de 2-3 cm en la línea media de la cara ventral del cuello. Después, la vena yugular se aisló y se canuló con un catéter de polietileno relleno de suero salino (PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD) para permitir las infusiones intravenosas de acetilcolina (Ach) o histamina en suero salino. Después la tráquea se liberó por disección y se canuló con un tubo de teflón de 14 G (n.º NE- 014, Small Parts, Miami Lakes, FL). En caso necesario, se mantuvo la anestesia mediante inyecciones intramusculares adicionales de la

mezcla anestésica mencionada anteriormente. La profundidad de la anestesia se controló y se ajustó si el animal respondía a pellizcos en las garras o si la frecuencia respiratoria era mayor de 100 respiraciones/minuto.

Una vez completadas las canulaciones, se colocó al animal en un pletismógrafo (n.º PLY3114, Buxco Electronics, Inc., Sharon, CT) y se insertó una cánula de presión esofágica (PE-160, Becton Dickinson, Sparks, MD) para medir la presión motriz pulmonar (*presión*). El tubo traqueal de teflón se fijó a la abertura del pletismógrafo para permitir que cobaya respirase aire de la habitación del exterior de la cámara. Después se selló la cámara. Se usó una lámpara de calor para mantener la temperatura corporal y los pulmones del cobaya se inflaron 3 veces con 4 ml de aire usando una jeringa de calibración de 10 ml (n.º de serie 5520, Hans Rudolph, Kansas City, MO) para garantizar que las vías inferiores no se colapsasen y que el animal no sufriera hiperventilación.

Una vez se que se determinó que los valores iniciales estaban dentro del intervalo de 0,3-0,9 ml/cm H₂O para la distensibilidad y dentro del intervalo de 0,1-0,199 cm H₂O/ml por segundo para la resistencia, se inició la evaluación pulmonar. Un programa informático Buxco de medición pulmonar permitió la recolección y derivación de los valores pulmonares.

El inicio de este programa dio comienzo al protocolo experimental y a la recolección de datos. Los cambios en el volumen a lo largo del tiempo que se producen dentro del pletismógrafo con cada respiración se midieron por medio de un transductor de presión Buxco. Mediante la integración de esta señal a lo largo del tiempo, se calculó una medida del flujo para cada respiración. Esta señal, junto con los cambios en la presión motriz, que se recogieron usando un transductor de presión Sensym (n.º TRD4100), se conectó por medio de un preamplificador Buxco (MAX 2270) a una interfaz de recolección de datos (n.º SFT3400 y SFT3813). Todos los demás parámetros pulmonares se obtuvieron a partir de estas dos entradas.

Los valores iniciales se recogieron durante 5 minutos, tras los cuales se estimuló a los cobayas con Ach o histamina. Al evaluar los efectos antagonistas muscarínicos, se administró propanolol (5 mg/Kg, iv) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 15 minutos antes de la estimulación con Ach. Ach (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (0,1 mg/ml) se infundió por vía intravenosa durante 1 minuto desde una bomba de jeringa (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) a las siguientes dosis y tiempos prescritos desde el comienzo del experimento: 1,9 µg/minuto a los 5 minutos, 3,8 µg/minuto a los 10 minutos, 7,5 µg/minuto a los 15 minutos, 15,0 µg/minuto a los 20 minutos, 30 µg/minuto a los 25 minutos y 60 µg/minuto a los 30 minutos. De forma alternativa, la broncoprotección de los compuestos de análisis se evaluó en el modelo de estimulación con acetilcolina sin pretratamiento con un compuesto beta bloqueante.

Al evaluar los efectos agonistas del receptor β₂ adrenérgico de los compuestos de análisis, la histamina (25 µg/ml) (Sigma- Aldrich, St. Louis, MO) se infundió por vía intravenosa durante 1 minuto desde una bomba de jeringa a las siguientes dosis y tiempos prescritos desde el comienzo del experimento: 0,5 µg/minuto a los 5 minutos, 0,9 µg/minuto a los 10 minutos, 1,9 µg/minuto a los 15 minutos, 3,8 µg/minuto a los 20 minutos, 7,5 µg/minuto a los 25 minutos y 15 µg/minuto a los 30 minutos. Si la resistencia o la distensibilidad no hubieran vuelto a los valores iniciales a los 3 después de cada dosis de Ach o histamina, los pulmones de los cobayas se inflaron tres veces con 4 ml de aire desde una jeringa de calibración de 10 ml. Los parámetros pulmonares registrados incluyen frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto), distensibilidad (ml/cm H₂O) y resistencia pulmonar (cm H₂O/ ml por segundo). Una vez que se completaron las mediciones de la función pulmonar en el minuto 35 de este protocolo, el cobaya se retiró del pletismógrafo y se eutanasió mediante asfixia con dióxido de carbono.

Los datos se evaluaron de una de dos formas:

(a) La resistencia pulmonar (R_L, cm H₂O/ml por segundo) se calculó a partir de la proporción del "cambio de presión" con respecto al "cambio de flujo". La respuesta de R_L a la ACh (60 µg/min, IH) se computó para los grupos de vehículo y compuestos de análisis. Se calculó la respuesta media a ACh en los animales tratados con vehículo, a cada tiempo de pretratamiento, y se usó para computar el % de inhibición de la respuesta a ACh, al correspondiente tiempo de pretratamiento, a cada dosis del compuesto de análisis. Las curva de inhibición de dosis-respuesta para 'R_L' se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros usando la versión 3.00 de GraphPad Prism, para Windows (GraphPad Software, San Diego, California) para estimar la dosis broncoprotectora ID₅₀ (dosis requerida para inhibir la respuesta broncoconstrictora a ACh (60 µg/min) en un 50%). La ecuación usada fue la siguiente:

$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + 10^{((\log \text{ID}_{50} - X) * \text{Hillslope})})$$

en la que X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta (% de inhibición del aumento de R_L inducido por ACh). Y empieza en el Min y se aproxima de asintóticamente al Max con una forma sigmoideal.

(b) La cantidad de PD₂, que se define como la cantidad de Ach o histamina necesaria para causar una duplicación de la resistencia pulmonar inicial, se calculó usando los valores de resistencia pulmonar procedentes del *flujo* y la *presión* a lo largo de un intervalo de estimulaciones con Ach o histamina usando la siguiente ecuación (derivada de la ecuación usada para calcular los valores de PC₂₀ en la clínica (véase Am. Thoracic Soc, 2000):

$$PD_2 = \text{antilog} \left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(2R_0 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

en la que:

C_1 = concentración de Ach o histamina que precede a C_2

5 C_2 = concentración de Ach o histamina que da lugar a un incremento de al menos 2 veces de la resistencia pulmonar (R_L)

R_0 = valor inicial de R_L R_1 = valor de R_L después de C_1

R_2 = valor de R_L después de C_2

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo usando un análisis de la t de Student bilateral. Se consideró significativo un valor de $P < 0,05$.

10 Los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo produjeron típicamente un efecto broncoprotector dependiente de la dosis contra la broncoconstricción inducida por ACh e His. En general, se prefieren los compuestos de análisis que tienen una potencia (ID_{50} a 1,5 h después de la dosis) de menos de alrededor de 300 $\mu\text{g/ml}$ para la broncoconstricción inducida por ACh y menos de alrededor de 300 $\mu\text{g/ml}$ para la broncoconstricción inducida por His en este ensayo. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los ejemplos 3 y 6 tuvieron una ID_{50}

15 de menos de alrededor de 100 $\mu\text{g/ml}$ para la broncoconstricción inducida por ACh y una ID_{50} de menos de alrededor de 100 $\mu\text{g/ml}$ para la broncoconstricción inducida por His a las 1,5 horas después de la dosis.

Además, se prefieren generalmente los compuestos de análisis que tienen una duración de la actividad broncoprotectora ($PD T_{1/2}$) de al menos alrededor de 24 horas en este ensayo. A modo de ejemplo, se encontró que los compuestos de los ejemplos 3 a 6 tuvieron valores de EC_1 de menos de alrededor de 24 horas después de la dosis.

20 Procedimiento de ensayo G

Modelo de Einthoven para medir los cambios en la ventilación en cobayas

La actividad broncodilatadora de los compuestos de análisis se evaluó en un modelo de cobaya anestesiado (el modelo de Einthoven), que usa la presión de ventilación como una medida sustituta de la resistencia de la vía aérea. Véanse, por ejemplo, Einthoven (1892) Pflugers Arch. 51: 367 - 445; y Mohammed y col. (2000) Pulm Pharmacol Ther.13(6):287-92. En este modelo, la actividad antagonista muscarínica y agonista β_2 se evaluó mediante la

25 determinación de los efectos protectores contra la broncoconstricción inducida por metacolina (MCh) e histamina (His).

Este ensayo se llevó a cabo usando cobayas Duncan-Hartley (Harlan, Indianapolis, IN), que pesaban entre 300 y 400 g.

30 El vehículo o compuesto de análisis (es decir., agua destilada) se dosificó mediante inhalación (IH) a lo largo de un periodo de tiempo de 10 minutos en una cámara de dosificación de exposición de cuerpo entero (R+S Molds, San Carlos, CA) usando 5 ml de solución de dosificación. Los animales se expusieron a un aerosol, que se generó a partir de un nebulizador LC Star Nebulizer Set (modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) que funciona con una mezcla de gases Bioblend ($\text{CO}_2 = 5\%$, O_2 al 21%; y N_2 al 74%) a una presión de 22 psi. La función pulmonar se evaluó a diversos momentos después de la dosis de inhalación.

35 Cuarenta y cinco minutos antes del inicio de la evaluación de la función pulmonar, Los cobayas se anestesiaron con una inyección intramuscular (IM) de una mezcla de ketamina (13,7 mg/kg/xilacina (3,5 mg/kg)/acepromacina (1,05 mg/kg). Se administró una dosis complementaria de esta mezcla (50 % de la dosis inicial) de la forma necesaria. La vena yugular y la carótida se aislaron y canularon con catéteres de polietileno rellenos con suero salino (Micro-Renathane y PE-50, respectivamente, Beckton Dickinson, Sparks, MD). La arteria carótida se conectó a un transductor de presión para permitir la medición de la tensión y la cánula de la vena yugular se usó para la inyección IV, bien de MCh o bien de His. Después la tráquea se liberó por disección y se canuló con una aguja de 14 G (n.º NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Una vez completadas las canulaciones, los cobayas se ventilaron usando un respirador (modelo 683, Harvard Apparatus, Inc., MA) ajustado a un volumen sistólico de 1ml/100 g de peso corporal pero sin exceder los 2,5 ml de volumen, y a una frecuencia de 100 latidos por minuto la presión de ventilación (PV) se midió en

40 la cánula traqueal usando un transductor Biopac que se conectó a un preamplificador Biopac (TSD 137C). La temperatura corporal se mantuvo a 37 °C usando almohadilla térmica. Antes de iniciar la recolección de datos, se administró pentobarbital (25 mg/kg) por vía intraperitoneal (IP) para suprimir la respiración espontánea y obtener un valor inicial estable. Los cambios en la PV se registraron en una interfaz de recolección de datos Biopac de Windows. Los valores iniciales se recolectaron durante al menos 5 minutos, tras los cuales se estimuló a los cobayas por vía IV de forma no acumulativa con dosis crecientes al doble del broncoconstrictor (MCh o His). Al usar MCh como el agente broncoconstrictor, los animales se pretrataron con propanolol (5 mg/kg, IV) para aislarlos efectos antimuscarínicos del compuesto de análisis. Los cambios en la PV se registraron usando el programa informático Acknowledge Data Collection Software (Santa Barbara, CA). Tras la finalización del estudio, los animales se eutanasiaron.

50

El cambio en la PV se midió en cm de agua. Cambio en la PV (cm H₂O) = pico de presión (tras la estimulación con el broncoconstrictor) -pico de presión inicial. La curva de dosis-respuesta a MCh o His se ajustó a una ecuación logística de 4 parámetros usando el programa informático GraphPad Prism, versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California) La ecuación usada fue la siguiente:

$$5 \quad Y = \text{Min} + (\text{Max}-\text{Min}) / (1 + 10^{((\log \text{ID}_{50}-X) * \text{Hillslope})})$$

en la que X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta. Y empieza en el Min y se aproxima asintóticamente al Max con una forma sigmoidal.

10 El porcentaje de inhibición de la respuesta del broncoconstrictor a una dosis submáxima de MCh o His se calculó a cada dosis del compuesto de análisis usando la siguiente ecuación: % respuesta de inhibición = 100-((pico de presión (tras la estimulación con el broncoconstrictor, tratado)-pico de presión inicial (tratado)*100 %)/(pico de presión (tras la estimulación con el broncoconstrictor, agua)-pico de presión inicial (agua)) Las curvas de inhibición se ajustaron usando la ecuación logística de cuatro parámetros del programa informático GraphPad software. ID₅₀ (dosis requerida para producir una inhibición del 50 % de la respuesta al vaso constrictor) y Emax (inhibición máxima) también se estimaron siempre que fue apropiado.

15 La magnitud de la broncoprotección a diferentes momentos tras la inhalación del compuesto de análisis se usó para estimar la semivida farmacodinámica (PD T_{1/2}). La PD T_{1/2} se determinó usando un ajuste de regresión no lineal usando una ecuación de decaimiento exponencial de una fase (GraphPad Prism, versión 4.00): Y=Periodo*exp(-K*X) + Meseta; empieza en el Periodo+Meseta y decae hasta la meseta con una constante de velocidad K. La PD T_{1/2} = 0,69/K. La meseta se restringió a 0.

20 Los compuestos de ejemplo de esta invención que se analizaron en este ensayo produjeron típicamente un efecto broncoprotector dependiente de la dosis contra la broncoconstricción inducida por His. En general, se prefieren los compuestos de análisis que tienen una ID₅₀ de menos de alrededor de 300 µg/ml para la broncoconstricción inducida por MCh y una ID₅₀ de menos de alrededor de 300 µg/ml para la broncoconstricción inducida por His a las 1,5 horas después de la dosis en este ensayo. Además, se prefieren generalmente los compuestos de análisis que tienen una duración de la actividad broncoprotectora (PD T_{1/2}) de al menos alrededor de 24 horas en este ensayo.

Procedimiento de ensayo H

Ensayo de salivación de inhalación en cobaya

30 Los cobayas (Charles River, Wilmington, MA) que pesaban 200-350 g se aclimataron a la colonia interior de cobayas durante al menos 3 días después de su llegada. El compuesto o el vehículo de análisis se dosificaron por medio de inhalación (IH) a lo largo de un periodo de tiempo de 10 minutos en una cámara de dosificación en forma de pastel. San Carlos, CA). Las soluciones de análisis se disolvieron en agua destilada estéril y se dispensaron usando un nebulizador relleno con 5,0 ml de solución de dosificación. Los cobayas se mantuvieron en la cámara de inhalación durante 30 minutos. Durante este tiempo, los cobayas se limitaron a un área de aproximadamente 110 cm². Este espacio fue adecuado para que los animales se dieran la vuelta libremente, se reposicionaran ellos mismos, y

35 Después de 20 min de aclimatación, los cobayas se expusieron a un aerosol generado a partir de un nebulizador LS Star Nebulizer Set (modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) que funcionaba con aire ambiente a una presión de 22 psi. Al finalizar la nebulización, los cobayas se evaluaron a las 1, 5, 6, 12, 24, 48, o 72 horas después del tratamiento.

40 Los cobayas se anestesiaron una hora antes del análisis con una inyección intramuscular (IM) de una mezcla de ketamina 43,75 mg/kg, xilacina 3,5 mg/kg, y acepromacina 1,05 mg/kg a un volumen de 0,88 ml/kg. Los animales se colocaron con la cara ventral hacia arriba sobre una manta térmica (37 °C) con una inclinación de 20 grados con la cabeza en pendiente descendente. En la boca del cobaya se insertó una almohadilla gasa de 4 capas de 2 x 2 pulgadas (Nu-Gauze esponjas de uso general, Johnson y Johnson, Arlington, TX). Cinco minutos después, se administró el agonista muscarínico pilocarpina (3,0 mg/kg s.c.) y la almohadilla de gasa se retiró inmediatamente y se

45 reemplazó por otra almohadilla de gasa pesada previamente. La saliva se recogió durante 10 minutos, momento en el que se pesó la almohadilla de gasa y se registró la diferencia de peso para determinar la cantidad de saliva acumulada (en mg). Se calculó la cantidad media de saliva recogida para los animales que recibieron el vehículo y cada dosis de compuesto de análisis. La media del grupo del vehículo se consideró como el 100 % de salivación. Los resultados se calcularon usando medias de los resultados (n = 3 o mayor). Se calcularon los intervalos de confianza (95%) para cada dosis en cada momento usando ANOVA bidireccional. Este modelo es una versión modificada del procedimiento descrito en Rechter, "Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation" *Ata Pharmacol Toxicol*, 1996, 24:243-254.

50

55 Se calculó el peso medio de saliva en los animales tratados con vehículo, a cada tiempo de pretratamiento, y se usó para computar % de inhibición de la salivación en el tiempo correspondiente de pretratamiento, a cada dosis. Los datos de inhibición de la dosis-respuesta se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros usando el programa informático GraphPad Prism, versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California) para estimar la ID₅₀ de antisialagogo (dosis requerida para inhibir en un 50% la salivación provocada por pilocarpina). La ecuación

usada fue la siguiente:

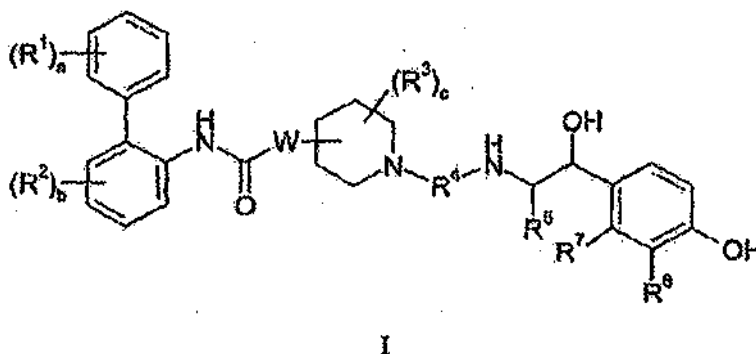
$$Y = \text{Min} + (\text{Max} - \text{Min}) / (1 + 10^{((\log \text{ID}_{50} - X) * \text{Hillslope})})$$

en la que X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta (% inhibición de la salivación). Y empieza en el Min y se aproxima asintóticamente al Max con una forma sigmoideal.

- 5 La proporción de la ID₅₀ de antisialagogo con respecto a la ID₅₀ de broncoprotector se usó para computar el índice de selectividad aparente por el pulmón del compuesto de análisis. En general, se prefieren los compuestos que tuvieron un índice de selectividad aparente por el pulmón mayor de alrededor 5. En este ensayo, el compuesto del ejemplo 3 tuvo un índice de selectividad aparente por el pulmón mayor de 5.

REIVINDICACIONES

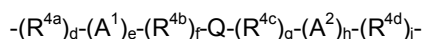
1. Unos compuestos de fórmula I:



I

en la que:

- 5 a es 0 o un número entero de 1 a 3;
 cada R^1 es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;
 cada uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} y R^{1g} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o fenil-alquilo (C₁₋₄);
 b es 0 o un número entero de 1 a 3;
- 10 cada R^2 es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$.
 cada uno de R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} y R^{2g} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o fenil-alquilo (C₁₋₄);
 W está unido en la posición 3 o 4 con respecto al átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina y representa O o NW^a ;
- 15 W^a es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 c es 0 o un número entero de 1 a 4;
 cada R^3 es seleccionado independientemente entre alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3c}$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$; o dos grupos R^3 se unen para formar alquilenilo (C₁₋₃), alquenilenilo (C₂₋₃) o oxiran-2,3-diilo;
- 20 cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} y R^{3g} es independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 R^4 es un grupo divalente de fórmula:



en la que

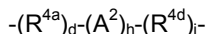
- 25 d, e, f, g, h e i son seleccionados cada uno independientemente entre 0 y 1;
 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} son seleccionados cada uno independientemente entre alquilenilo (C₁₋₁₀), alquenilenilo (C₂₋₁₀) y alquinilenilo (C₂₋₁₀), en el que cada grupo alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxilo, fenilo y fenil-alquilo (C₁₋₄);
 A^1 y A^2 son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilenilo (C₃₋₇), arileno (C₆₋₁₀), $-O$ -arileno (C₆₋₁₀), arileno (C₆₋₁₀)- O -, heteroarileno (C₂₋₉), $-O$ -heteroarileno (C₂₋₉), heteroarileno (C₂₋₉)- O - y heterociclono (C₃₋₆), en el que cada cicloalquilenilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterociclono está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), $-S$ -alquilo (C₁₋₄), $-S(O)$ -alquilo (C₁₋₄), $-S(O)_2$ -alquilo (C₁₋₄), $-C(O)O$ -alquilo (C₁₋₄), carboxilo, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;
- 30 Q es seleccionado entre un enlace, $-O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$, $-N(Q^j)C(O)O-$ y $-N(Q^k)$;
 Q^a , Q^b , Q^c , Q^d , Q^e , Q^f , Q^g , Q^h , Q^i , Q^j y Q^k son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), A^3 y alquilen (C₁₋₄)- A^4 , en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y alcoxi (C₁₋₄); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al que están unidos, forman un grupo azacicloalquilenilo de 4 a 6 miembros;
- 35 A^3 y A^4 son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₆₋₁₀), heteroarilo (C₂₋₉) y heterociclono (C₃₋₆), en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclono está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄);
- 40 con la condición de que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que R^4 está unido, esté en el intervalo de 4 a 16;
 R^5 representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
- 45

R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o $-CR^{6c}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 forman juntos $-NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}$; cada uno de R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} y R^{6e} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4}); y cada uno de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{7f} , R^{7g} , R^{7h} , R^{7i} , R^{7j} , R^{7k} , R^{7l} , R^{7m} , R^{7n} , R^{7o} y R^{7p} es independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-4});

- 5 o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que está unido R^4 , está en el intervalo de 8 a 14.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que está unido R^4 , es 8, 9, 10 u 11.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que W está unido al anillo de piperidina en la posición 4 con respecto al átomo de nitrógeno.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que a, b, y c son cada uno 0, y W^a y R^5 son ambos hidrógeno.
- 15 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W representa O.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^6 es $-NHCHO$ o $-CH_2OH$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 forman juntos $-NHC(O)-CH=CH-$, $-CH=CH-C(O)-NH-$, $-CH_2-CH_2-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-CH_2-CH_2-$.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 es un grupo divalente de fórmula: $-(R^{4a})_d-$ en la que R^{4a} es alquileno (C_{4-10}).

20 9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que R^4 es $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9$ y $=(CH_2)_{10}-$.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 es un grupo divalente de fórmula:



en la que R^{4a} es alquileno (C_{1-10}); A^2 es arileno (C_{6-10}) o heteroarileno (C_{2-9}); y R^{4d} es alquileno (C_{1-10}).

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^4 es un grupo divalente de fórmula:

25 $-(R^{4n})_d-Q-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$

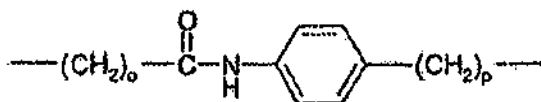
en la que Q es $-O-$ o $-N(Q^k)-$; Q^k es hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); R^{4a} es alquileno (C_{1-10}); A^2 es arileno (C_{6-10}) o heteroarileno (C_{2-9}); y R^{4d} es alquileno (C_{1-10}).

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que Q es $-N(Q^a)C(O)-$ o $-C(O)N(Q^b)-$.

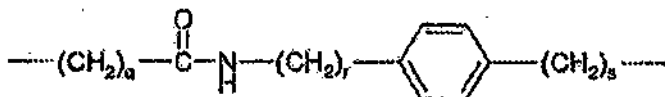
13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R^4 es seleccionado entre:



en la que m es un número entero de 2 a 10; y n es un número entero de 2 a 10; con la condición de que m + n sea un número entero de 4 a 12;

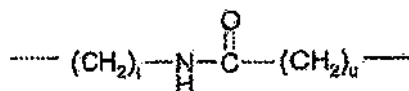


35 en la que o es un número entero de 2 a 7; y p es un número entero de 1 a 6; con la condición de que o + p sea un número entero de 3 a 8; y en la que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), $-S$ -alquilo (C_{1-4}), $-S(O)$ -alquilo (C_{1-4}), $-S(O)_2$ -alquilo (C_{1-4}), $-C(O)O$ alquilo (C_{1-4}), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

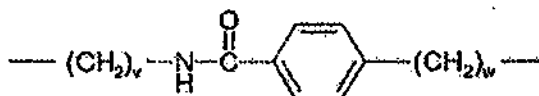


en la que q es un número entero de 2 a 6; r es un número entero de 1 a 5; y s es un número entero de 1 a 5; con la condición de que q + r + s sea un número entero de 4 a 8; y en la que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo (C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

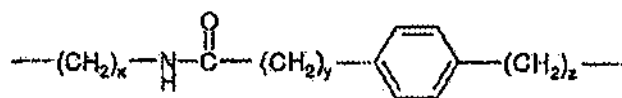
5



en la que t es un número entero de 2 a 10; y u es un número entero de 2 a 10; con la condición de que t + u sea un número entero de 4 a 12;

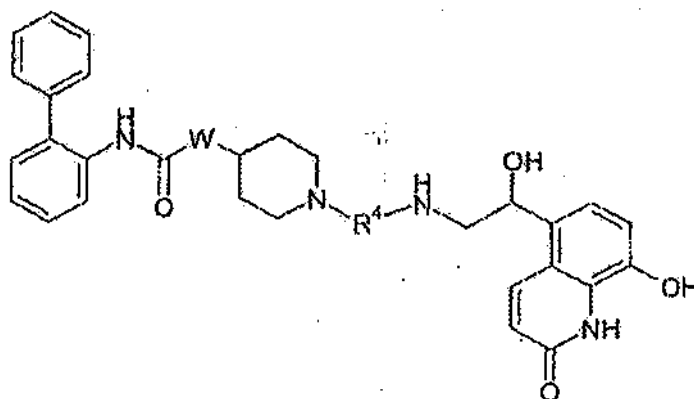


10 en la que v es un número entero de 2 a 7; y w es un número entero de 1 a 6; con la condición de que v + w sea un número entero de 3 a 8; y en la que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo (C₁₋₄), -S(O)₂alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y



15 en la que x es un número entero de 2 a 6; y es un número entero de 1 a 5; y z es un número entero de 1 a 5; con la condición de que x + y + z sea un número entero de 4 a 8; y en la que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo (C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

20 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula II:



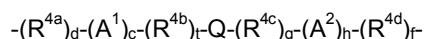
II

en la que

W representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

25 R⁴ es un grupo divalente de fórmula:



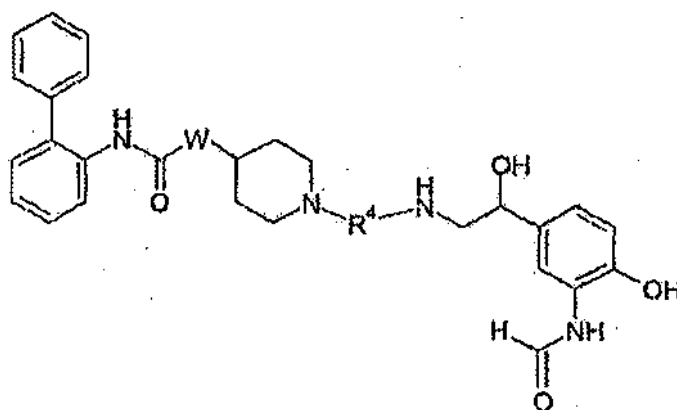
en la que

d, e, f, g, h e i son seleccionados cada uno independientemente entre 0 y 1;

30 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son seleccionados cada uno independientemente entre alquileno (C₁₋₁₀), alquenileno (C₂₋₁₀) y alquinileno (C₂₋₁₀), en el que cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está sin sustituir o sustituido con de 1 a 5

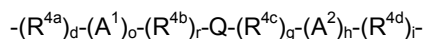
5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxí, fenilo y fenil-alquilo (C₁₋₄);
 A¹ y A² son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquileo (C₃₋₇), arileno (C₆₋₁₀), -O-arileno (C₆₋₁₀),
 arilen (C₆₋₁₀)-O-, heteroarileno (C₂₋₉), -O-heteroarileno (C₂₋₉), heteroarilen (C₂₋₉)-O- y heterociclono (C₃₋₆), en el que
 cada cicloalquileo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre
 10 alquilo (C₁₋₄), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterociclono está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4
 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo
 (C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxí, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;
 Q es seleccionado entre un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-,
 -N(Q^c)S(O)₂-, -S(O)₂N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -N(Q^g)S(O)₂N(Q^h)-, -OC(O)N(Qⁱ)-, -N(Q^j)C(O)O- y -N(Q^k);
 15 Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo
 (C₁₋₆), A³ y alquilen (C₁₋₄)-A⁴, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre flúor, hidroxí y alcoxi (C₁₋₄); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b}
 o R^{4c} al que están unidos, forman un grupo azacicloalquileo de 4 a 6 miembros;
 A³ y A⁴ son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₆₋₁₀), heteroarilo (C₂₋₉) y
 20 heterociclilo (C₃₋₆), en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre alquilo (C₁₋₄) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con
 de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄);
 con la condición de que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los
 que está unido R⁴, esté en el intervalo de 4 a 14;
 o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula III:



III

en la que
 W representa O o NW^a;
 25 Wⁿ es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);
 R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:

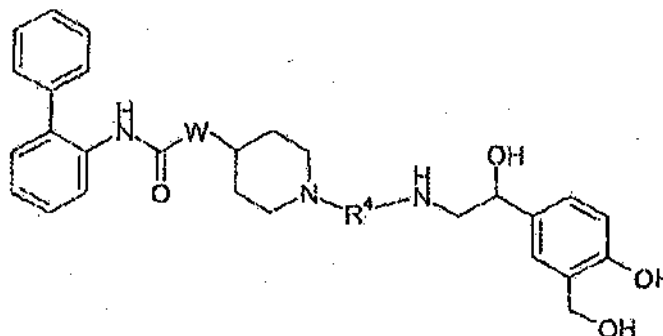


en la que
 d, e, f, g, h e i son seleccionados cada uno independientemente entre 0 y 1;
 30 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son seleccionados cada uno independientemente entre alquileo (C₁₋₁₀), alquenileno (C₂₋₁₀) y
 alquinileno (C₂₋₁₀), en el que cada grupo alquileo, alquenileno o alquinileno está sin sustituir o sustituido con de 1 a 5
 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxí, fenilo y fenil-alquilo (C₁₋₄);
 A¹ y A² son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquileo (C₃₋₇), arileno (C₆₋₁₀), -O-arileno (C₆₋₁₀),
 arilen (C₆₋₁₀)-O-, heteroarileno (C₂₋₉), -O-heteroarileno (C₂₋₉), heteroarilen (C₂₋₉)-O- y heterociclono (C₃₋₆), en el que
 35 cada cicloalquileo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre
 alquilo (C₁₋₄), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterociclono está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4
 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo
 (C₁₋₄), -S(C)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxí, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;
 Q es seleccionado entre un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-,
 40 -N(Q^c)S(O)₂-, -S(O)₂N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -N(Q^g)S(O)₂N(Q^h)-, -OC(O)N(Qⁱ)- y -N(Q^k);
 Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo
 (C₁₋₆), A³ y alquilen (C₁₋₄)-A⁴, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre flúor, hidroxí y alcoxi (C₁₋₄); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b}
 o R^{4c} al que están unidos, forman un grupo azacicloalquileo de 4 a 6 miembros;
 45 A³ y A⁴ son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₆₋₁₀), heteroarilo (C₂₋₉) y
 heterociclilo (C₃₋₅), en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados

independientemente entre alquilo (C₁₋₄) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄); con la condición de que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que R⁴ está unido, esté en el intervalo de 4 a 14;

5 o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula IV:



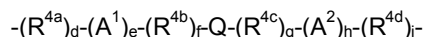
IV

en la que

W representa O o NW^a;

10 W^a es hidrógeno o alquilo (C₁₋₄);

R⁴ es un grupo divalente de la fórmula:



en la que

d, e, f, g, h e i son seleccionados cada uno independientemente entre 0 y 1;

15 R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son seleccionados cada uno independientemente entre alquileno (C₁₋₁₀), alquenileno (C₂₋₁₀) y alquinileno (C₂₋₁₀), en el que cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está sin sustituir o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxilo, fenilo y fenil-alquilo (C₁₋₄);

A¹ y A² son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquileno (C₃₋₇), arileno (C₆₋₁₀), -O-arileno (C₆₋₁₀), arileno (C₆₋₁₀)-O-, heteroarileno (C₂₋₉), -O-heteroarileno (C₂₋₉), heteroarileno (C₂₋₉)-O- y heterociclilo (C₃₋₆), en el que cada cicloalquileno está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄) y cada grupo arileno, heteroarileno o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo (C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

25 Q es seleccionado entre un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-, -N(Q^c)S(O)₂-, -S(O)₂N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -N(Q^g)S(O)₂N(Q^h)-, -OC(O)N(Qⁱ)-, -N(Q^j)C(O)O- y -N(Q^k);

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Qⁱ, Q^j y Q^k son seleccionados cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁₋₆), A³ y alquileno (C₁₋₄)-A⁴, en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, hidroxilo y alcoxi (C₁₋₄); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al que están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4 a 6 miembros;

30 A³ y A² son seleccionados cada uno independientemente entre cicloalquilo (C₃₋₆), arilo (C₆₋₁₀), heteroarilo (C₂₋₉) y heterociclilo (C₃₋₆), en el que cada cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁₋₄) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está sin sustituir o sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄) y alcoxi (C₁₋₄);

35 con la condición de que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que está unido R⁴, esté en el intervalo de 4 a 14;

o una sal o solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que está unido R⁴, está en el intervalo de 8 a 14.

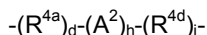
40 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los que está unido R⁴, es 8, 9, 10 u 11.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que W representa O.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que R⁴ es un grupo divalente de fórmula: -(R^{4a})_d- en la que R^{4a} es alquileno (C₄₋₁₀).

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R⁴ es -(CH₂)₈-, -(CH₂)₉- y -(CH₂)₁₀-.

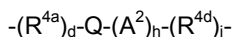
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que R^4 es un grupo divalente de fórmula:



en la que R^{4a} es alquileo (C_{1-10}); A^2 es arileno (C_{6-10}) o heteroarileno (C_{2-9}); y R^{4d} es alquileo (C_{1-10}).

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que R^4 es un grupo divalente de fórmula:

5

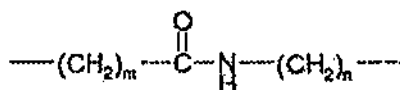


en la que Q es -O- o -N(Q^k)-; Q^k es hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); R^{4a} es alquileo (C_{1-10}); A^2 es arileno (C_{6-10}) o heteroarileno (C_{2-9}); y R^{4d} es alquileo (C_{1-10}).

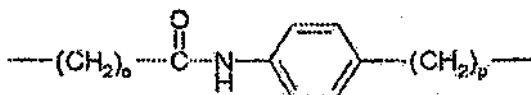
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que Q es -N(Q^a)C(O)- o -C(O)N(Q^b)-.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en el que R^4 es seleccionado entre:

10

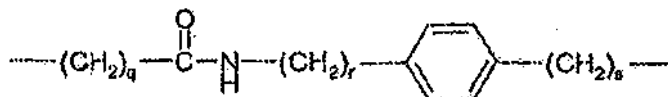


en la que m es un número entero de 2 a 10; y n es un número entero de 2 a 10; con la condición de que m + n sea un número entero de 4 a 12;



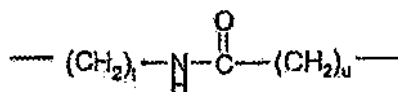
15

en la que o es un número entero de 2 a 7; y p es un número entero de 1 a 6; con la condición de que o + p sea un número entero de 3 a 8; y en la que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), -S-alquilo (C_{1-4}), -S(O)-alquilo (C_{1-4}), -S(O)₂-alquilo (C_{1-4}), -C(O)Oalquilo (C_{1-4}), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



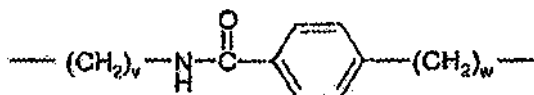
20

en la que q es un número entero de 2 a 6; r es un número entero entre 1 a 5; y s es un número entero de 1 a 5; con la condición de que q + r + s sea un número entero de 4 a 8; y en la que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), -S-alquilo (C_{1-4}), -S(O)-alquilo (C_{1-4}), -S(O)₂-alquilo (C_{1-4}), -C(O)Oalquilo (C_{1-4}), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



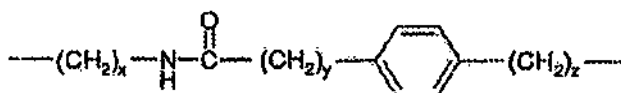
25

en la que t es un número entero de 2 a 10; y u es un número entero de 2 a 10; con la condición de que t + u sea un número entero de 4 a 12;



30

en la que v es un número entero de 2 a 7; y w es un número entero de 1 a 6; con la condición de que v + w sea un número entero de 3 a 8; y en la que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), -S-alquilo (C_{1-4}), -S(O)-alquilo (C_{1-4}), -S(O)₂-alquilo (C_{1-4}), -C(O)Oalquilo (C_{1-4}), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y



en la que x es un número entero de 2 a 6; y es un número entero de 1 a 5; y z es un número entero de 1 a 5; con la condición de que x + y + z sea un número entero de 4 a 8; y en el que el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), -S-alquilo (C₁₋₄), -S(O)-alquilo (C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo (C₁₋₄), -C(O)Oalquilo (C₁₋₄), carboxi, ciano, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14, 15 o 16, en el que R⁴ es seleccionado entre:

- 10 -(CH₂)₇-;
 (CH₂)₈-;
 -(CH₂)₉-;
 (CH₂)₁₀-;
 -(CH₂)₁₁-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(C)(CH₂)₅-;
 15 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NH(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₃NHC(O)NH(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(ciclohex-1,3-ileno)CH₂-;
 20 -(CH₂)₂NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-(CH₂)₂C(O)](piperidin-4-il)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-;
 25 -(CH₂)₂NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-(CH₂)₂NHC(O)](piperidin-4-il)(CH₂)₂-;
 -CH₂(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(pirid-2,6-ileno)CH₂-;
 30 -(CH₂)₂C(O)NH(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 35 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH₃)-(isómero (S));
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH₃)-(isómero (R));
 2-[(S)-(-CH₂-)](pirrolidin-1-il)C(O)(CH₂)₄-;
 2-[(S)-(-CH₂-)](pirrolidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 40 -(CH₂)₂C(O)NH(4-clorofen-1,3-ileno)CH₂-;
 -CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(4-metilfen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(6-clorofen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-clorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 45 -(CH₂)₂C(O)NH(2,6-diclorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NHCH₂(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 4-[-CH₂-](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)N(CH₂CH₃)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 1-[-(CH₂)₂NHC(O)](piperidin-4-il)-;
 50 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(3-nitrofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)-;
 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)-;
 55 5-[-(CH₂)₂NHC(O)](piridin-2-il)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃(tien-2,5-ileno)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -CH₂(fen-1,2-ileno)NH(fen-14-ileno)(CH₂)₂-;
 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)(CH₂)₂-;
 60 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(3-clorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-(CF₃O)-fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂S(O)₂NH(CH₂)₅-;

- CH₂(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH₂-;
 5 -(CH₂)₂C(O)NH(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)S(O)₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-bromofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 10 1-[-CH₂(2-fluorofen-1,3-ileno)CH₂](piperidin-4-il)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-metoxifen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₅NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH(CH₃)CH₂-;
 15 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2,5-difluorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 20 1-[-CH₂(pirid-2,6-ileno)CH₂](piperidin-4-il)CH₂-;
 -(CH₂)₃NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂NH(naft-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 1-[-(CH₂)₃](piperidin-4-il)CH₂-;
 25 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)NHC(O)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃O(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 2-[-(CH₂)₂](bencimidazol-5-il)CH₂-;
 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH₂)₂-;
 30 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)MHC(O)(CH₂)₄-;
 -(CH₂)₂-(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(CH₂)₅-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(C)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)-;
 35 -(CH₂)₂C(O)NH(2,3,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(CH₂)₃-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(CH₂)₄-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(CH₂)₅-;
 40 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂HC(O)NHCH₂(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH₂-;
 1-[-(CH₂)₃O(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂](piperidin-4-il)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(fen-1,3-ileno)(CH₂)₂-;
 45 -(CH₂)₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 50 -(CH₂)₂O(fen-1,4-ileno)O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 55 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)CH₂O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 60 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 4-[-(CH₂)₂](piperidin-1-il)C(O)(tien-2,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)MHC(O)(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 65 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH₂O(fen-1,4-ileno)CH₂-;

- (CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(fen-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₃O(fen-1,3-ileno)CH₂-;
 5 -CH₂CH(OH)CH₂NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₄NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH₂NHC(O)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂NHC(O)CH₂-;
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH₂-;
 10 -(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅-;
 -(CH₂)₂O(fen-1,3-ileno)O(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₂O(fen-1,2-ileno)O(CH₂)₂-;
 -CH₂(fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH₂-;
 -(CH₂)₂(O)NH(CH₂)₆;
 15 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₃(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₄(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃(furano-2,5-ileno)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₂N(CH₃)C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 20 4-[-(CH₂)₂(piperidin-1-il)C(O)NH(fen-1,4-ileno)(CH₂)₂-;
 -(CH₂)₃(fen-1,3-ileno)(CH₂)₃-;
 -(CH₂)₃(tetrahidrofurano-2,5-ileno)(CH₂)₃-; y
 -(CH₂)₂O(fen-1,4-ileno)C(O)(CH₂)₂-
27. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.
28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiinflamatorio esteroideo.
29. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en la que la composición comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la FDE₄.
30. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en terapia o como un medicamento.
31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para el tratamiento de un trastorno pulmonar.
32. El compuesto de la reivindicación 31, en el que el trastorno pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.