

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 472**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 12781362 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2776425**

54 Título: **Nuevos derivados de ciclohexilamina que tienen actividad como agonistas adrenérgicos β 2 y como antagonistas muscarínicos M3**

30 Prioridad:

11.11.2011 EP 11382344
28.11.2011 US 201161563907 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.09.2016

73 Titular/es:

ALMIRALL, S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre 151
08022 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

AIGUADE BOSCH, JOSE;
GUAL ROIG, SILVIA;
PRAT QUINONES, MARIA y
PUIG DURÁN, CARLOS

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 582 472 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

Nuevos derivados de ciclohexilamina que tienen actividad como agonistas adrenérgicos β_2 y como antagonistas muscarínicos M3

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen doble actividad como agonistas adrenérgicos β_2 y como antagonistas muscarínicos M3. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que los contienen, al proceso para su preparación y a su uso en terapias respiratorias.

Antecedentes de la invención

Los agentes broncodilatadores desempeñan un papel sobresaliente en el tratamiento de trastornos respiratorios tales como la EPOC y el asma. Los agonistas beta-adrenérgicos y los antagonistas muscarínicos colinérgicos están bien consolidados como agentes broncodilatadores en uso clínico generalizado. Los agonistas beta-adrenérgicos usados actualmente por vía inhalatoria incluyen los agentes de corta duración de la acción tales como el salbutamol (qid) o la terbutalina (tid) y los agentes de larga duración de la acción tales como salmeterol y formoterol (bid). Estos agentes producen broncodilatación a través de la estimulación de los receptores adrenérgicos situados sobre los músculos lisos de las vías respiratorias, invirtiendo las respuestas broncoconstrictoras a diversos mediadores, tales como la acetilcolina. Los antagonistas muscarínicos inhalados usados actualmente incluyen bromuro de ipratropio o bromuro de oxitropio, de corta duración de la acción, (qid), y el tiotropio, de larga duración de la acción (qd). Estos agentes producen broncodilatación porque reducen el tono colinérgico vagal del músculo liso de las vías respiratorias. Además de mejorar la función pulmonar, estos agentes también mejoran la calidad de vida y reducen las exacerbaciones. En la literatura clínica, existen varios estudios que demuestran sólidamente que la administración de una combinación de un agonista beta-2 y un antagonista M3 es más eficaz que uno cualquiera de los componentes en solitario para tratar la EPOC (por ejemplo, van Noord, J.A., et al., Eur.Respir.J., 2005; 26: 214-222). Las composiciones farmacéuticas que contienen una combinación de ambos tipos de agentes broncodilatadores también son conocidas en la técnica para uso en terapia respiratoria. Por citar un ejemplo, el documento WO2009013244 describe una composición médica que contiene salmeterol como agente agonista beta-adrenérgico y tiotropio como agente antimuscarínico.

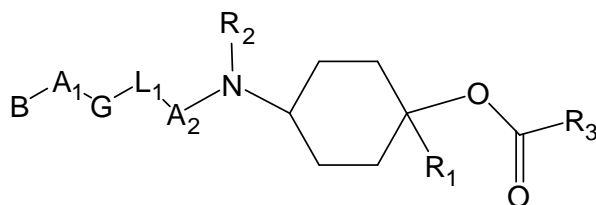
La clase de los beta2 adrenérgicos es bien conocida y ha sido muy utilizada por personas expertas en la materia, tales como médicos, farmacéuticos o farmacólogos para el tratamiento de enfermedades respiratorias, en particular asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Paul A. Glossop et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007, 41, 237-248). La mayoría de los agonistas beta2 adrenérgicos son derivados de catecolaminas naturales (p.ej. epinefrina y norepinefrina) con las que comparten algunas características estructurales comunes, que son responsables de la interacción similar de estos compuestos con los beta 2 receptores ("Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10^a edición, capítulo 10, páginas 215-233, Textbook of respiratory medicine, tercera edición, capítulo 11, págs. 267-272). En efecto, la mayoría de los compuestos agonistas beta2 adrenérgicos tienen un tipo de estructura general que está presente en el catecol (epinefrina e isoproterenol), a saber, un núcleo de aminoetanol flanqueado por un grupo arilo (J.R.Jacobsen, Future Medicinal Chemistry, 2011, 3 (13), 1607-1622). Ejemplos del grupo arilo que proporcionan potencia beta2 son, sin limitarse a ellos, los grupos catecol, saligenina, formamida y 8-carboestirilo (Paul A. Glossop et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007, 41, 237-248).

Las moléculas con doble actividad farmacológica como antagonistas muscarínicos-beta2 agonistas (MABA) presentan una estrategia nueva excitante para el tratamiento de la enfermedad respiratoria mediante combinación de su antagonismo muscarínico y su agonismo beta 2 en una sola entidad. En la bibliografía se han descrito varios compuestos que tienen actividad antagonista de receptores muscarínicos y actividad beta2-agonista (A.D. Hughes et al., Future Medicinal Chemistry, 2011, 3(13), 1585-1605). Todas estas moléculas poseen una gran variedad de fragmentos enlazadores covalentes entre los restos antagonista de M3 y agonista de beta2, lo que indica que la estructura del radical enlazador no es crítica para conservar ambas actividades, aunque tales fragmentos enlazadores han resultado ser una herramienta importante para modular las propiedades físicas y la potencia en cada una de las dianas.

En el tratamiento de la EPOC, sería deseable, tanto en lo que se refiere a eficacia como a efectos secundarios, una sola molécula que posea doble actividad en los receptores muscarínicos M3 y adrenérgicos β_2 (MABA). También mostraría una ventaja importante en lo que se refiere a la formulación, si se compara con la combinación de dos componentes. También sería más fácil de formular conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como los antiinflamatorios inhalados, para crear combinaciones de terapia triple. Así, existe necesidad de nuevos compuestos que tengan tanto actividad agonista de los receptores beta2 como actividad antagonista de los receptores muscarínicos y que sean adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como asma y EPOC.

Sumario de la invención

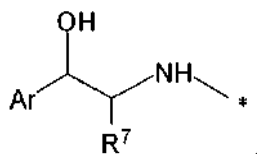
La invención proporciona compuestos novedosos que poseen actividad agonista del receptor β_2 adrenérgico así como actividad antagonista del receptor muscarínico. Por consiguiente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o sales o N-óxidos o solvatos o derivados deuterados de los mismos farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (I)

Donde

• B representa un grupo de fórmula (IB):

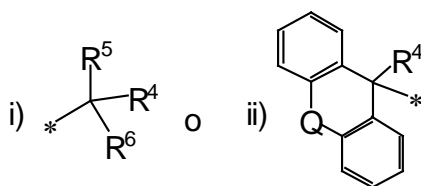


Formula (IB)

donde

- R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado,
- Ar se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo mono o bicíclico cicloalquilo C₃₋₁₀ saturado o insaturado, un grupo mono o bicíclico arilo C_{5-C14}, un grupo mono o bicíclico heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo mono o bicíclico heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -NR^eR^f, -(CH₂)_p-OH, -NR^e(CO)R^f, -NR^e-SO₂-R^g, -SO₂NR^eR^f, -OC(O)R^h, y -NR^e(CH₂)₍₀₋₂₎-Rⁱ, donde p tiene un valor de 0, 1 o 2 y donde:
- R^e y R^f representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R^g se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo arilo C₆₋₅, un cicloalquilo C₃₋₈ saturado o insaturado, donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,
- R^h se selecciona entre un átomo de hidrógeno, -NR^eR^f y un grupo arilo C₅₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,
- Rⁱ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo arilo C₅₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, grupos que independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,

- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R₃ representa un grupo de fórmula:



donde:

- o R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
 - o R⁵ representa un grupo cicloalquilo saturado o insaturado C₃₋₈, un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O; un grupo (alquil C₁₋₄)-(arilo C₅₋₆), un grupo (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₈) o un grupo (alquil C₁₋₄)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O), donde dichos grupos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^a,
 - o R⁶ representa un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O, un grupo cicloalquilo saturado o insaturado C₃₋₈, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo alqueno C₂₋₈, un grupo alquino C₂₋₈, un grupo (alquil C₁₋₄)-(arilo C₅₋₆), un grupo (alquil C₁₋₄)-(cicloalquilo C₃₋₈) o un grupo (alquil C₁₋₄)-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene N, S, y O), donde dichos grupos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b,
 - o R^a y R^b independientemente representan un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, -SH, un grupo alquiltio C₁₋₄, un grupo nitro, un grupo ciano, -CO₂R', -NR'R'', -C(O)NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', donde cada uno de R', R'' y R''' independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros.
 - o Q representa un enlace directo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂-, -NH-, -NH-CH₂- o -CH=CH-,
 - o * representa el punto de unión de R₃ al resto de la molécula de fórmula (I),
- A₁ y A₂ independientemente se seleccionan del grupo que consiste en un grupo alqueno C₁₋₁₀, un grupo alqueno C₂₋₁₀ y un grupo alquino C₂₋₁₀, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁₋₄, un grupo alcoxi lineal o ramificado C₁₋₄, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₇,
 - L₁ se selecciona de un enlace directo, -O-, -NR^c-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -NR^c(CO)-, -(CO)NR^c-, -NR^c(CO)(CH₂)_qO-, -O(CH₂)_q(CO)NR^c-, -(CH₂)_qNR^cO-, -O(CH₂)_qNR^c-, -NR^c(CO)NR^d-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^cS(O)₂NR^d-, -C(O)NR^cS(O)₂- y -S(O)₂NR^c(O)-, donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado C₁₋₄ y q tiene un valor de 0, 1 o 2,
 - G se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo mono- o bicíclico C₃₋₁₀, un grupo arilo mono o bicíclico C_{5-C14}, un grupo heterocíclico mono- o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un sistema anillado bicíclico que consiste en dos sistemas anillados monocíclicos que están unidos entre sí por un enlace covalente, donde dichos sistemas anillados monocíclicos se seleccionan independientemente de un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C_{5-C6}, un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi; con la condición de que cuando G es un grupo fenilo, L₁ no es uno del grupo seleccionado de un enlace directo, o un grupo -O-, -NHC(O)-, -C(O)NH- y -NH(CO)O-.

La invención también proporciona procesos e intermedios de síntesis descritos en el presente documento, que son útiles para preparar compuestos de la invención.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

La invención también se refiere a los compuestos que se describen en el presente documento, para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad asociada con la doble actividad en el receptor β₂ adrenérgico y en el receptor muscarínico, en particular donde el estado patológico o enfermedad se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica, preferentemente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La invención también proporciona el uso de los compuestos de la invención que se describen en el presente documento aquí, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad asociada con la doble actividad en el receptor β₂ adrenérgico y en el receptor muscarínico, en particular donde el estado patológico o enfermedad se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como

síndrome de intestino irritable o colitis espástica, preferentemente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La invención también se refiere a un método de tratamiento de un estado patológico o enfermedad asociada con la doble actividad en el receptor β_2 adrenérgico y en el receptor muscarínico, en particular donde el estado patológico o enfermedad se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica, preferentemente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la invención o una composición farmacéutica de la invención a un individuo que necesita tal tratamiento.

La invención también proporciona un producto de combinación que comprende (i) al menos un compuesto de la invención descrito en el presente documento; y (ii) uno o más principios activos seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide y/o un inhibidor de PDE4, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Descripción detallada de la invención

Cuando se describen los compuestos, composiciones y métodos de la invención, los términos siguientes tienen, salvo indicación en contrario, los significados recogidos a continuación.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquilo C_1 - C_4 abarca radicales lineales o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y t-butilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquileo C_1 - C_{10} abarca restos alquilo divalentes que tienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquileo C_1 - C_{10} incluyen los radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquilenilo C_2 - C_{10} abarca restos alquilenilo divalentes que tienen típicamente de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilenilo C_2 - C_{10} incluyen los radicales vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno, heptenileno, octenileno.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquinileno C_2 - C_{10} abarca restos alquinilo divalentes que tienen de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen propinileno, butinileno, heptinileno, octinileno.

Como se usa en el presente documento, la expresión alcoxi (o alquiloxi) C_1 - C_4 abarca radicales que radicales contienen oxígeno lineales o ramificados, que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquiltio C_1 - C_4 abarca radicales que contienen radicales alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono unidos a un radical -S- divalente. Los ejemplos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio o t-butiltio.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical cicloalquilo C_3 - C_{10} abarca radicales carbocíclicos monocíclicos saturados, que tienen 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen grupos ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical arilo C_5 - C_{14} abarca típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico C_5 - C_{14} , preferentemente C_6 - C_{14} , más preferentemente C_6 - C_{10} . Los ejemplos de radicales arilo incluyen fenilo, naftilo, naftalenilo, antranilo y fenantrilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical heteroarilo de 5 a 14 miembros abarca típicamente un sistema anillado de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros puede ser un solo anillo o dos o más anillos condensados donde al menos un anillo contiene un heteroátomo.

Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, benzofuranilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo, tiantrenilo, pirazolilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo y los diversos radicales pirrolopiridilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión radical heterocíclico de 3 a 14 miembros abarca típicamente un sistema anillado carbocíclico C_3 - C_{14} no aromático, saturado o insaturado, donde uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de carbono preferentemente 1 o 2 de los átomos de carbono están reemplazados por un

heteroátomo seleccionado de N, O y S. Un radical heterocíclico puede ser un solo anillo o dos anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo y puede tener uno o más enlaces dobles.

Ejemplos de radicales heterocíclicos de 3 a 14 miembros incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, tiaranilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidino, 4,5-dihidro-oxazolilo, 2-benzofuran-1(3H)-ona, 1,3-dioxol-2-ona, tetrahidrofuranilo, 3-aza-tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,4-azatiano, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiezepanilo, 1,4-diazepanilo, tropanilo, (1S,5R)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 2,3-hidrobenzofuranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, isoindolinilo e indolinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión átomo de halógeno abarca los átomos de cloro, flúor, bromo o yodo. Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

La presente invención también incluye dentro de su alcance los isómeros, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, isotopos, solvatos y profármacos de los compuestos de la presente invención. Cualquier referencia a un compuesto de la presente invención a través de la presente memoria específica incluye una referencia a cualquier isómero, polimórfico, sal farmacéuticamente aceptables, N-óxido, isótopo, solvato o profármaco de tal compuesto de fórmula (I).

Isómeros

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantiomérica o diastereoisoméricamente pura, en forma de mezclas racémicas y en forma de mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los compuestos de la presente invención como se describen y reivindican abarcan las formas racémicas de los compuestos, así como los enantiómeros y diastereoisómeros individuales y las mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato usando, por ejemplo, cromatografías de líquidos de alta presión (HPLC) quirales. Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo un alcohol, o, en el caso en que el compuesto contiene un resto ácido o básico, con un ácido o una base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereoisomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en el/los correspondientes enantiómero(s) puros por medios bien conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos quirales de la invención (y los precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % de isopropanol, típicamente de 2 a 20 %, y de 0 a 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Los conglomerados de estereoisómero se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Véase, p. ej. "Stereochemistry of Organic Compounds" por Ernest L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden presentar el fenómeno de tautomería e isomería estructural. Los tautómeros existen como mezcla de un conjunto tautómero en solución. En forma sólida, usualmente predomina uno de los tautómeros. Aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula (I).

Polimorfos

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas físicas, es decir, en forma amorfa y cristalina.

Además, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por diversas propiedades físicas bien conocidas en la técnica, tales como el modelo de difracción de rayos X, el punto de fusión o la solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de la presente invención, incluyendo las formas polimórficas ("polimorfos") de los mismos, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Sales

Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a una sal preparada a partir de un ácido o una base que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero. Tales sales pueden obtenerse a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y

de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Como ácidos farmacéuticamente aceptables, se incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico; como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, glucónico, glutámico, láctico, maleico, málico, mandélico, mícico, ascórbico, oxálico, pantoténico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), napadisílico (ácido 1,5-naftalenodisulfónico) y similares. Particularmente preferidas son las sales derivadas de los ácidos fumárico, bromhídrico, clorhídrico, acético, sulfúrico, metanosulfónico, xinafoico y tartárico.

Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio.

Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo alquil aminas, arilalquil aminas, heterociclicil aminas, aminas cíclicas, aminas existentes en la naturaleza y similares, tales como amoniaco, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención, son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X⁻) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X⁻ puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tal como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, maleato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Preferentemente, X⁻ es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferentemente, X⁻ es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

N-óxidos

Como se usa en el presente documento, se forma un N-óxido a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante adecuado.

Isótopos

La invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente, donde uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para incluirlos en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ²H y ³H, de carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, de cloro, tales como ³⁶Cl, de flúor, tales como ¹⁸F, de yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I, de nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, de oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O, de fósforo, tales como ³²P, y de azufre, tales como ³⁵S. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ³H, y carbono-14, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medio de detección preparado. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ²H, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumentó la semi-vida in vivo o disminuyó la necesidad de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, pueden ser útiles en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (TEP) para examinar la ocupación de sustrato en el receptor.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar en general por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente marcado, apropiado, en lugar del reactivo no marcado empleado otras veces.

Los compuestos marcados isotópicamente preferidos incluyen derivados deuterados de los compuestos de la invención. Como se usa en el presente documento, la expresión derivado deuterado abarca compuestos de la invención, donde, en una posición particular, al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por deuterio. El deuterio (D o ²H) está presente en una abundancia natural de 0,015 % en moles.

Solvatos

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. La expresión solvato se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una cantidad de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable. El término expresión hidrato se emplea cuando dicho disolvente es agua. Ejemplos de formas solvato incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, compuestos de la invención en asociación con agua, acetona, diclorometano, 2-propanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina, o mezclas de los mismos. En la presente invención, está específicamente contemplado que una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato. Además, en la presente invención está específicamente contemplado que más de una molécula de disolvente pueden estar asociadas con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Adicionalmente, en la presente invención está específicamente contemplado que menos de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, como es el caso de un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no-solvato de los compuestos.

Profármacos

Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento también se describen. Así, ciertos derivados de los compuestos de la presente invención, que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran al interior o el exterior del cuerpo se pueden convertir en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se conocen como 'profármacos'. Se puede encontrar información adicional sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la presente invención con ciertos restos conocidos por los expertos en la materia como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

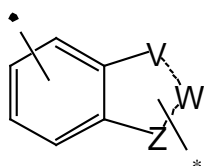
Típicamente G se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo C₅-C₆, un grupo heterocíclico bicíclico, saturado o insaturado, de 8 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un grupo arilo C₅-C₆ enlazado a un sistema anillado seleccionado de un grupo arilo C₅₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene dos o tres heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde los grupos cíclicos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo y un grupo oxo.

Preferentemente, G se selecciona de un grupo fenilo, un grupo heterocíclico bicíclico, saturado o insaturado, de 9 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un grupo arilo C₅-C₆ enlazado a un sistema anillado seleccionado de un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene dos o tres heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde los grupos cíclicos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo y un grupo oxo.

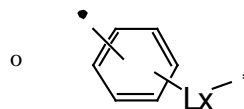
Típicamente, L₁ se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -NR^c-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)₂NR^c-, -NR^cS(O)₂-, -NR^c(CO)(CH₂)O-, -O(CH₂)(CO)NR^c-, -NR^c(CO)NR^d- y -CONR^cS(O)₂-, donde R^c y R^d independientemente se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

Preferentemente L₁ se selecciona de un enlace directo, -NH-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -NR^c(CO)NR^c- y -O(CH₂)(CO)NR^c-, más preferentemente L₁ se selecciona de un enlace directo, -NH-, -SO₂-, -NH(CO)NH- y -O(CH₂)(CO)NR^c-, siendo lo más preferentemente un enlace directo o -O(CH₂)(CO)NR^c-.

En una realización preferida de la presente invención, -G-L₁- tiene la fórmula siguiente:



Fórmula (Iwa)



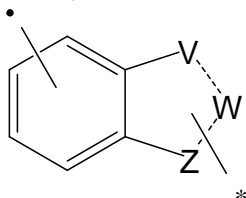
Fórmula (Iwb)

60

donde

- V, W y Z se seleccionan independientemente de -N-, -C-, -S-, -O- y -C(O)-
- Lx representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o Lx representa un -O-CH₂-CO-NR^d, donde R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- * representa el punto de unión con A₂ y
- • representa el punto de unión con A₁.

En una realización preferida de la presente invención, -G-L₁- tiene la fórmula siguiente (Iwa):



10

Fórmula (Iwa)

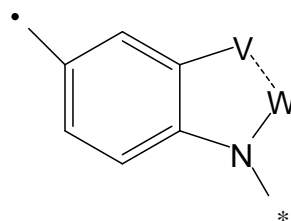
donde V, W y Z son como se han definido anteriormente.

15 En otra realización preferida,

- Z es un átomo de nitrógeno,
- V representa un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de carbono o un átomo de azufre y,
- W representa un átomo de nitrógeno, un átomo de carbono o un grupo carbonilo.

20

Más preferentemente, G-L₁- tiene la fórmula siguiente (Iwaa):

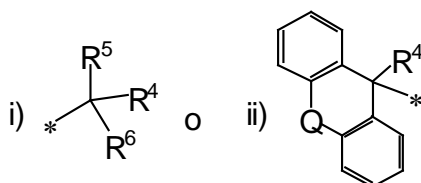


25

Fórmula (Iwaa)

donde V y W son como se han definido anteriormente.

Típicamente R³ representa un grupo de fórmula:



30

donde:

- o R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- o R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O; un grupo (alquil C₁₋₄)-(arilo C₅₋₆), un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- o Q representa un enlace directo o un -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂-, o -CH=CH-,
- o * representa el punto de unión de R₃ al resto de la molécula de fórmula (I),

40

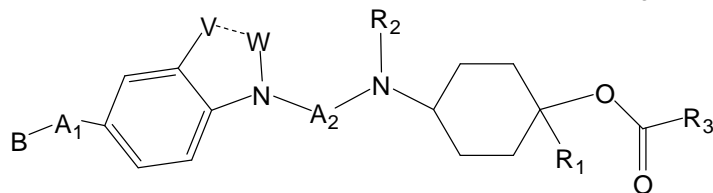
Más preferentemente R³ representa un grupo de fórmula i) o ii), donde:

- o R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- o R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo

45

- o cicloalquilo C₄₋₆,
- o Q representa un enlace directo o un átomo de oxígeno,
- * representa el punto de unión de R₃ al resto de la molécula de fórmula (I),

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (IA) siguiente:



Fórmula (Ia)

donde R₁, R₂, R₃, A₁, A₂, V, W y B son como se han definido anteriormente.

Típicamente, A₁ y A₂ independientemente se seleccionan del grupo que consiste en un grupo alquileo C₁₋₆, un grupo alquenileno C₂₋₆ y un grupo alquinileno C₁₋₆, donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁₋₂, un grupo alcoxi lineal o ramificado C₁₋₂, un grupo arilo C₅₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₆.

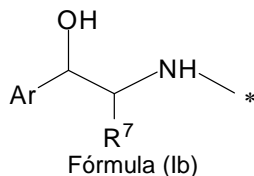
Preferentemente, A₁ y A₂ independientemente representan un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo alcoxi C₁₋₂ y un grupo fenilo, preferentemente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo metoxi, más preferentemente un grupo metilo.

Típicamente B es un resto que tiene una actividad de unión beta2-adrenérgica, tal que el CI₅₀ del compuesto es 1 mM o menos, preferentemente 100 μM o menos, más preferentemente 10 μM o menos, más preferentemente 1 μM o menos, más preferentemente 500 nM o menos, más preferible 250 nM o menos, como se mide en un ensayo de la unión a los adrenérgicos beta2.

Típicamente dicho ensayo de la unión a los adrenérgicos beta2 comprende:

- a) Utilizar una suspensión de membranas que comprenden células Sf9 en un tampón de ensayo
- b) Incubar con 3H-CGP12177 en placas previamente tratadas con un tampón de ensayo que contiene un agente de recubrimiento
- c) Medir la unión del compuesto de ensayo en presencia de propanolol
- d) Mantener la incubación
- e) Terminar las reacciones de unión
- f) Determinar la afinidad del compuesto de ensayo para el receptor repitiendo las etapas a) hasta e) usando diferentes concentraciones múltiples del compuesto del ensayo.
- g) Calcular la CI₅₀ usando la ecuación logarítmica de los cuatro parámetros

B representa un grupo de fórmula (Ib):



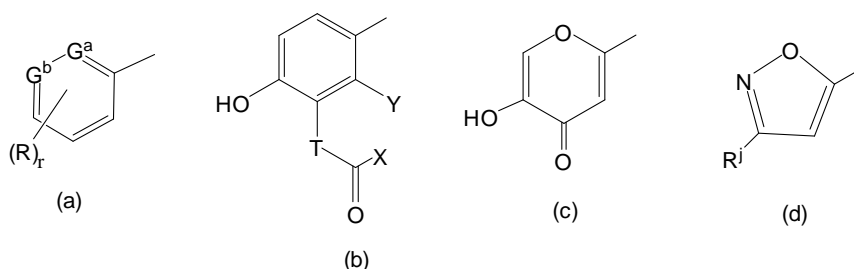
Fórmula (Ib)

donde:

- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁₋₄ y un grupo alcoxi lineal o ramificado C₁₋₄,
- Ar se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo mono- o bicíclico, saturado o insaturado, C₃₋₁₀, un grupo arilo mono o bicíclico C_{5-C14}, un grupo hereocíclico mono o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y donde los grupos cíclicos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -NR^eR^f, -(CH₂)_p-OH, -NR^g(CO)R^f, -NR^e-SO₂-R^g, -SO₂NR^eR^f, -OC(O)R^h, y -NR^e(CH₂)₍₀₋₂₎-Rⁱ, donde p tiene un valor de 0, 1 o 2 y donde:

- o R^e y R^f independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- o R^g se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado C₁₋₄, un grupo arilo C₆₋₅, un cicloalquilo saturado o insaturado C₃₋₈, donde los grupos cíclicos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,
- o R^h se selecciona de un átomo de hidrógeno, -NR^eR^f y un grupo arilo C₅₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,
- o Rⁱ se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo C₅₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo heterociclilo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, donde dichos grupos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄.

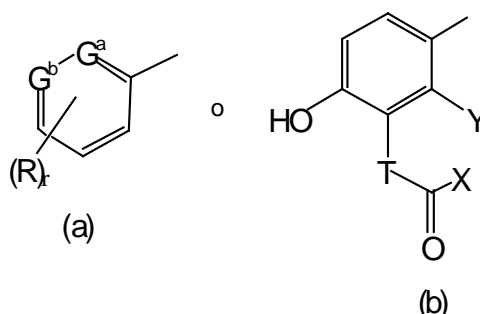
Preferentemente, Ar representa un grupo de fórmula:



donde

- G^a y G^b independientemente se seleccionan de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono,
- r tiene un valor de 0, 1, 2 o 3 y
- R se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_p-OH, -NH(CO)H, -NH-SO₂-R^g, -SO₂NH₂, -OC(O)H, -O(CO)-(4-metil)fenilo, -O(CO)-N(CH₃)₂, -OC(O)NH₂ y -NH(CH₂)₍₁₋₂₎-Rⁱ, donde p es como se ha definido anteriormente y R^g y Rⁱ independientemente se seleccionan de un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo metilo o un grupo metoxi,
- R^j representa un átomo de halógeno,
- T se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -NH-,
- Tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- o -S-, donde, en el caso de -CH₂-O-, el grupo metileno está unido al grupo carbonilo sustituido con X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono del anillo de fenilo sustituido con Y.

Preferentemente, Ar representa un compuesto de fórmula (a) o (b) donde:



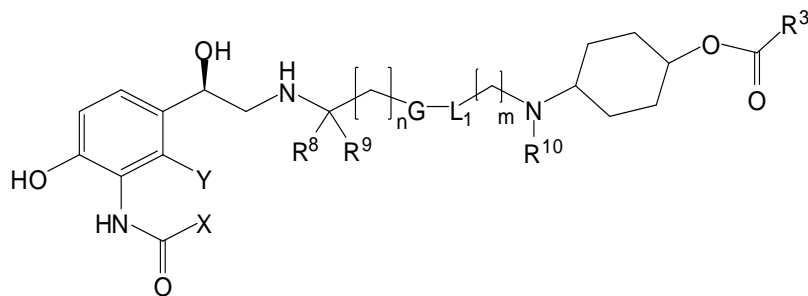
- Tanto G^a como G^b representan un átomo de carbono,
- R se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo nitro, -(CH₂)_p-OH, -NH(CO)H, -NH-SO₂-CH₃, -SO₂NH₂, -OC(O)H, -O(CO)-(4-metil)fenilo, -O(CO)-N(CH₃)₂, -OC(O)NH₂ y -CF₃, donde p tiene un valor de 0, 1 o 2,
- T representa un grupo -NH-,
- Tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O- o -S-, donde en el caso de -CH₂-O-, el grupo metileno está unido al átomo de carbono del sustituyente amido sustituido con X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo de fenilo sustituido con Y.

En una realización aún más preferida, Ar se selecciona del grupo que consiste en 3-bromoisoxazol-5-ilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-hidroxi-3-(metilsulfonamido)fenilo, 3,4-bis(4-metilbenzoiloxi)fenilo, 3,5-bis(dimetilcarbamoiloxi)fenilo,

(5-hidroxi-6-hidroximetil)pirid-2-ilo, (4-amino-3,5-dicloro)fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-hidroxi-3-(2-hidroxi)etil)fenilo, 4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenilo, [4-amino-3-cloro-5-(trifluorometil)]fenilo, (3-formamido-4-hidroxi)fenilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo, 5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-ilo, 4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]tiazol-7-ilo. Preferentemente Ar se selecciona del grupo que consiste en 4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenilo, (3-formamido-4-hidroxi)fenilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo, 8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-ilo y 5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-ilo.

En otra realización Ar representa un compuesto de fórmula (b) donde X e Y son como se han definido anteriormente y T representa un grupo -NH-.

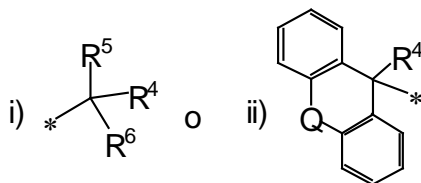
Todavía en otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (IC) siguiente:



Fórmula (Ic)

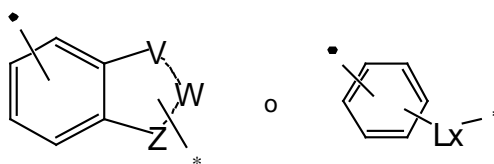
donde:

- R³ representa un grupo de fórmula:



donde:

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O; un grupo (alquil C₁₋₄)-(arilo C₅₋₆), un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- Q representa un enlace directo o un -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂-, o -CH=CH-,
- * representa el punto de unión de R₃ al resto de la molécula de fórmula (I),
- Tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O- o -S-, donde en el caso de -CH₂-O-, el grupo metileno está unido al átomo de carbono del sustituyente amido sustituido con X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo de fenilo sustituido con Y,
- n tiene un valor de 0, 1 o 2,
- m tiene un valor de 2, 3 o 4,
- R⁸, R⁹ y R¹⁰ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- -G-L₁- representa un grupo de fórmula (IG):



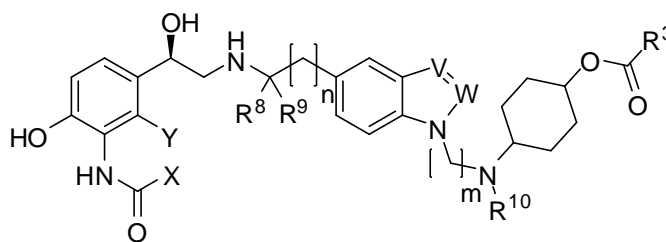
Fórmula (IG)

donde

- V, W y Z se seleccionan independientemente de -N-, -C-, -S-, -O- y -C(O)-
- Lx representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o Lx representa un -O-CH₂-CO-NR^d-, donde R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- * representa el punto de unión con el resto que contiene el grupo ciclohexilo y
- • representa el punto de unión con el resto que contiene el resto aminoetilfenol,

En otra realización preferida, Lx representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, preferentemente Lx se selecciona de un grupo piridilo, pirazinilo, furilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo y tienilo, más preferentemente, Lx representa un grupo piridilo, oxadiazolilo, imidazolilo o tiazolilo, siendo lo más preferentemente un grupo oxadiazolilo.

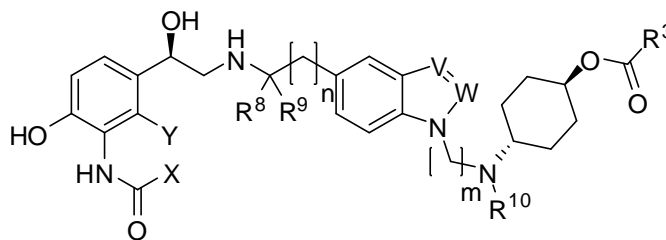
En una realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (IDa) siguiente:



Fórmula (IDa)

donde V, W, X, Y, R⁸, R⁹, R¹⁰, n y m son como se han definido anteriormente.

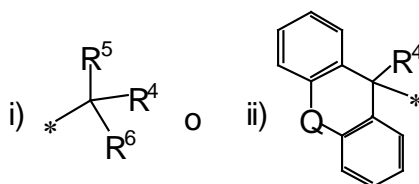
En otra realización preferida, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula (ID) siguiente:



Fórmula (ID)

Donde:

- V, W, X, Y, R⁸, R⁹, R¹⁰, n y m son como se han definido anteriormente,
- R³ representa un grupo de fórmula:



donde:

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo cicloalquilo C₄₋₆,
- Q representa un enlace directo o un átomo de oxígeno,
- * representa el punto de unión de R₃ al resto de la molécula de fórmula (I),

Típicamente, X junto con Y forman el grupo -CH=CH- o -CH₂-O-. Preferentemente, X junto con Y forman el grupo -CH=CH-.

Típicamente W representa un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo, preferentemente W representa un átomo de nitrógeno.

5 Típicamente, V representa un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, preferentemente V es un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno.

En una realización preferida V representa un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno mientras que W representa un grupo carbonilo.

10 En otra realización preferida tanto V como W representan un átomo de nitrógeno.

Típicamente, n tiene un valor de 0.

Típicamente, m tiene un valor de 3.

15 Típicamente R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente un grupo metilo.

Típicamente, R⁸ y R⁹ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente tanto R⁸ como R⁹ representan un átomo de hidrógeno.

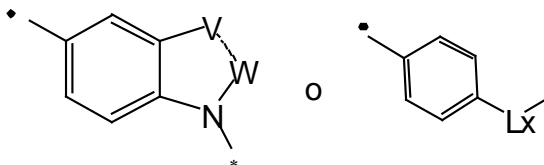
20 Típicamente, R₃ representa un grupo de fórmula ii), donde Q es un átomo de oxígeno y R⁴ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo metilo. Preferentemente R⁴ representa un grupo hidroxilo o un grupo metilo, más preferentemente un grupo metilo.

25 Típicamente, R₃ representa un grupo de fórmula i) donde:

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroxilo, preferentemente R⁴ representa un grupo hidroxilo,
- R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo tienilo, un grupo ciclopentilo o un grupo bencilo, preferentemente tanto R⁵ como R⁶ son grupos tienilo.

En una realización de la presente invención, en los compuestos de fórmula (IC)

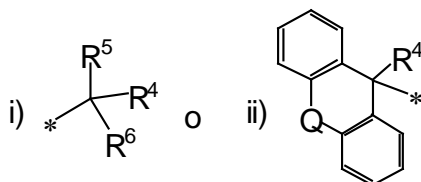
35 - -G-L₁- representa un grupo de fórmula:



donde

- V se selecciona de -N-, -C-, -S- y -O-,
- W se selecciona de -N-, -C-, y -C(O)-,
- Lx representa un grupo oxadiazolilo o -O-CH₂-CO-NR^d-, donde R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- * representa el punto de unión con el resto que contiene el grupo ciclohexilo y
- • representa el punto de unión con el resto que contiene el fragmento aminoetilfenol,

- R⁸ y R⁹ independientemente se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,
- R¹⁰ representa un grupo metilo,
- n tiene un valor de 0 o 1,
- 50 - m tiene un valor de 2, 3 o 4,
- Tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman un grupo -CH=CH-, -CH₂-O-, o -S-,
- R₃ representa un grupo de fórmula:



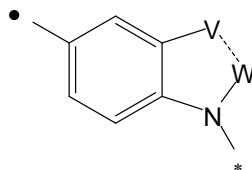
55

donde:

- o R⁴ representa un grupo metilo o un grupo hidroxi,
- o cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente representa un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo ciclopentilo,
- o Q representa un enlace directo o un átomo de oxígeno,
- o * representa el punto de unión de R³ al resto de la molécula de fórmula (I).

Preferentemente,

- -G-L₁- representa un grupo de fórmula:



donde

- o W representa un átomo de nitrógeno o un grupo carbonilo,
- o V representa un átomo de nitrógeno u oxígeno,

- Tanto R⁸ como R⁹ representan un átomo de hidrógeno,
- X junto con Y forman -CH=CH-,
- R₃ representa un grupo de fórmula i) donde R⁴ representa un grupo hidroxi y tanto R⁵ como R⁶ representan un grupo tienilo.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-indazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(2-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-metileno-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil](metil)amino]ciclohexilo,
- Ciclopentil(hidroxi)-2-tienilacetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 9H-fluoreno-9-carboxilato de trans-4-[[2-[5-(((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)metil]-1H-indol-1-il]etil](metil)amino]ciclohexilo,
- 2-Hidroxi-3-fenil-2-(2-tienil)propanoato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil)amino)metil]-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,

- 2,2-Difenilpropanoato de trans-4-[[3-[5-(2-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)-2-metilpropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 2-Fenil-2-(2-tienil)propanoato de trans-4-[[2-[5-(2-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)-2-metilpropil)-1H-indazol-1-il]etil](metil)amino]ciclohexilo,
 5 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(2-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-metileno-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino] ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 10 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]acetil]amino]etil](metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 15 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[1-(2-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil)-1H-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
 20 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-[3-(acetilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
 9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de trans-4-[[3-[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro
 (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
 25 hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[4-(2-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil]fenoxi]acetil]amino)etil]amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro, y
 (2S)-Ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,

30 o sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos o solvatos o un derivado deuterado de los mismos.

De interés particular son los compuestos:

- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
 35 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
 40 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 45 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino]metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[6-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo,
 50 Ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
 55 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[[4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]acetil]amino]etil](metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[2-cloro-4-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil](metil)amino]ciclohexilo y
 60 (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de Trans-4-[[3-[5-((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,

o sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos o solvatos o un derivado deuterado de los mismos.

- 65 La invención también se refiere a un compuesto de la invención, como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

De acuerdo con otra realización la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en mezcla con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales, en particular uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides e inhibidores de PDE4.

10 También es una realización de la presente invención que la composición farmacéutica esté formulada para administración por inhalación.

15 Los compuestos de la presente invención como se han definido anteriormente en el presente documento, también se pueden combinar con uno o más de otros agentes terapéuticos, en particular con uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en corticosteroides e inhibidores de PDE4, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

20 La invención también se refiere a compuestos de la presente invención para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad que está asociada tanto con la actividad del receptor β_2 adrenérgico como con la del receptor muscarínico, tal como una enfermedad pulmonar. En particular la enfermedad pulmonar es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

25 El estado patológico o enfermedad también se puede aplicar, dentro del alcance de la presente invención, al tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardiacos, e inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica.

30 La invención también se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad que está asociada con una o ambas actividades del receptor β_2 adrenérgico y del receptor muscarínico tal como una enfermedad pulmonar, en particular asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardiacos, inflamación, trastornos urológicos y trastornos gastrointestinales, preferentemente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

35 La invención también se refiere a un método para el tratamiento de estas enfermedades, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un doble agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico de acuerdo con la presente invención. El método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide y un inhibidor de PDE4.

40 La invención también se refiere a un método para modular la actividad de un receptor β_2 adrenérgico y/o un receptor M3, el que dicho método comprende estimular un receptor β_2 adrenérgico y/o bloquear un receptor M3 con una cantidad moduladora de compuestos de la presente invención.

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

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento se refiere al tratamiento de una enfermedad o condición médica en un paciente humano que incluye:

- 50 (a) evitar la aparición de una enfermedad o condición médica, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;
 (b) mejorar la enfermedad o condición médica, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente;
 (c) suprimir la enfermedad o condición médica, es decir, lentificar el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o
 55 (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.

60 La frase "enfermedad o condición asociada con las actividades de los receptores β_2 adrenérgicos y muscarínicos" incluye todos los estados de la enfermedad y/o condiciones que, ahora o en el futuro, se sabe o se sabrá, que están asociados con una doble actividad en el receptor β_2 adrenérgico y en el receptor muscarínico. Dichos estados morbosos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, enfermedades pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), así como trastornos neurológicos y trastornos cardiacos. También se sabe que la actividad del receptor adrenérgico β_2 está asociado al parto prematuro (véase la solicitud de patente internacional número de publicación WO 98/09632), glaucoma y algunos tipos de inflamación (véanse la solicitud de patente internacional número de publicación WO 99/30703 y la solicitud de
 65 patente número de publicación EP-1078629).

Por otro lado, la actividad en el receptor M3 está asociada con trastornos del tracto gastrointestinal tales como el síndrome de intestino irritable (IBS) (véase, p.ej., US5397800), úlceras GI, colitis espástica (véase p.ej., US 4556653); trastornos del tracto urinario tales como incontinencia urinaria (véase p.ej., J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606), polaquiuria; mareo y bradicardia sinusal por estimulación vagal.

5

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando los métodos y procedimientos descritos en el presente documento, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que aunque se dan condiciones típicas o preferidas para los procesos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, proporciones molares de los agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones para los procesos, salvo indicación específica en contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la materia por procedimientos de optimización habituales.

10

Adicionalmente, como apreciarán los expertos en la materia, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sean sometidos a reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección, son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores así como su introducción y eliminación han sido descritos por T. W. Greene y G. M. Wuts, en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias citadas en dicho texto.

15

La expresión "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en el nitrógeno amínico. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tal como acetilo; grupos alcóxicarbonilo, tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares. La expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para evitar las reacciones no deseadas en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, aunque sin estar limitados a ellos, grupos alquilo, tales como metilo, etilo y *tert*-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanóilo, tal como acetilo; grupos arilmetilo, tal como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrilo, DPM); grupos sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

20

Los procedimientos para preparar los compuestos de la invención se proporcionan como otras realizaciones de la invención y son ilustradas mediante los procedimientos siguientes.

25

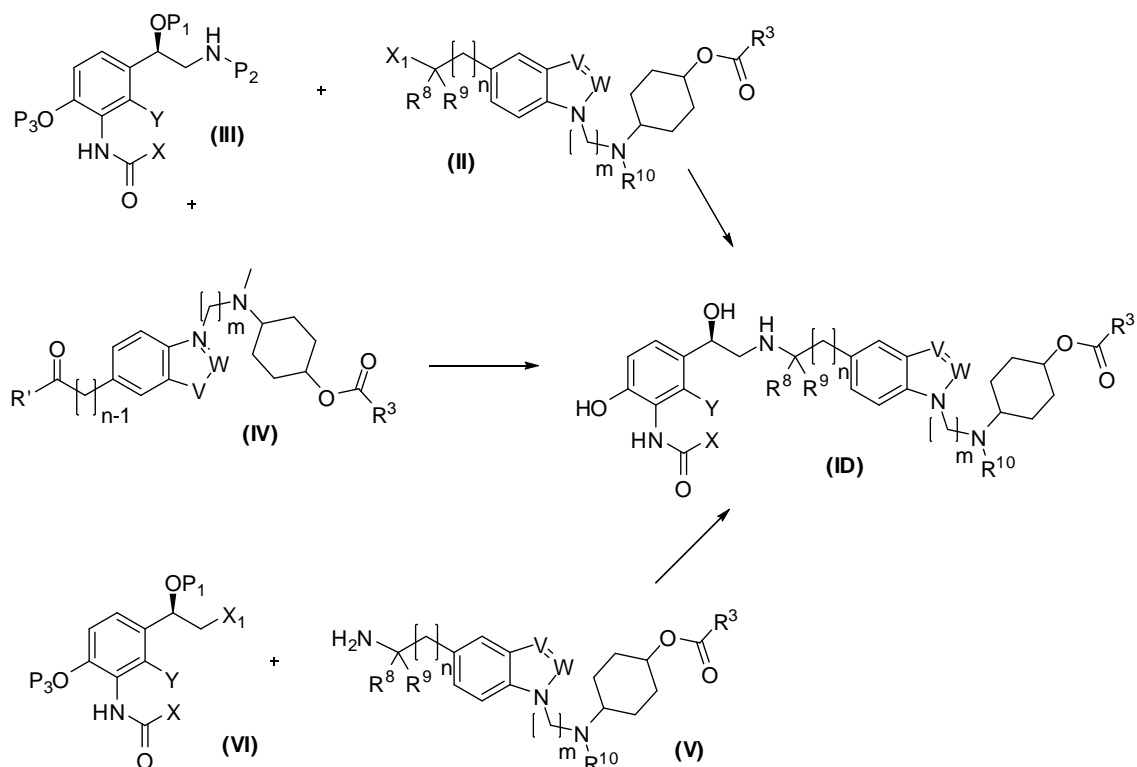
Una de las rutas sintéticas más convenientes para la preparación de los compuestos de fórmula (ID) se representa en el Esquema 1.

30

35

40

Esquema 1

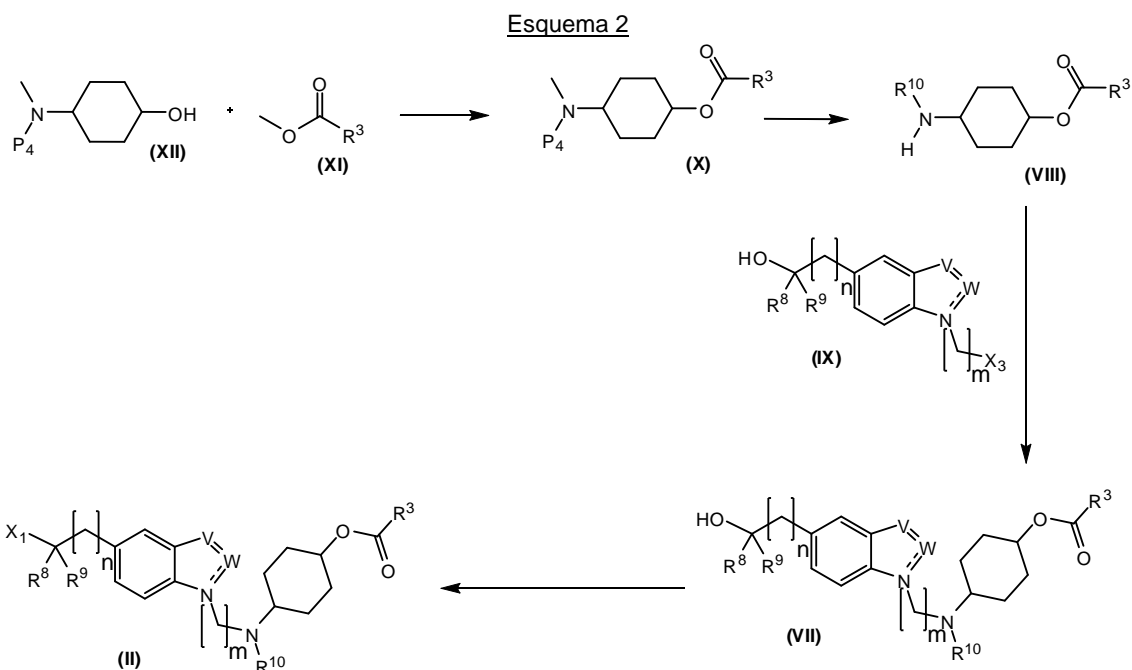


5 Los compuestos de fórmula (ID) se pueden preparar haciendo reaccionar Intermedios de fórmula (II), donde X_1 representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un éster activo, como mesilato o tosilato, con intermedios de fórmula (III), donde P_1 y P_3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo protector de oxígeno tal como un éter silílico o bencílico y P_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno tal como, por ejemplo, un grupo bencilo. Lo mejor es llevar a cabo esta reacción en un disolvente polar aprótico tal como dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona o dimetilsulfóxido (DMSO) en un intervalo de temperaturas entre la temperatura ambiente y 200 °C, en presencia de un captador de ácido tal como hidrogenocarbonato de sodio o una amina terciaria.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (ID) se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de fórmula (V) con intermedios de fórmula (VI) en las que X_1 , P_1 y P_3 tienen el mismo significado como se han descrito anteriormente, siguiendo el mismo procedimiento de síntesis descrito anteriormente; y posteriormente retirando cualquier grupo protector presente en el intermedio para proporcionar un compuesto de fórmula (ID). Tales procedimientos de desprotección implican, por ejemplo, un proceso de desililación, usando trihidrofluoruro de trietilamina, TBAF, cloruro de hidrógeno u otros reactivos ácidos en un disolvente inerte como THF en un intervalo de temperaturas entre 0 °C y 50 °C. La desprotección también se podría llevar a cabo por un proceso de desililación, por ejemplo, hidrogenando el compuesto en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón vegetal en un disolvente inerte como etanol o THF o una mezcla de disolventes. Típicamente esta reacción se lleva a cabo a una presión de hidrógeno entre 0,07MPa-0,41MPa (10-60 psi) y en un intervalo de temperaturas entre temperatura ambiente y 50 °C.

25 En otra vía alternativa, los compuestos de fórmula (ID) donde $R^9 = H$ también se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de fórmula (IV) con intermedios de fórmula (III). Lo mejor es llevar a cabo esta reacción en un disolvente o mezcla de disolventes como THF, metanol, diclorometano o DMSO a una temperatura entre 0 °C y 60 °C usando un hidruro, como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, como agente reductor.

30 Los intermedios de fórmula (II) se pueden preparar a partir de productos de partida y reactivos obtenibles en el mercado usando procedimientos bien conocidos, como se representa en el Esquema 2.



5 Los intermedios de fórmula (II) se pueden preparar a partir de derivados de alcohol de fórmula (VII) vía acilación con haluros de sulfonilo en presencia de un neutralizante de ácido, o por halogenación con una variedad de agentes halogenantes.

10 Los intermedios de fórmula (VII) se pueden preparar por alquilación directa de una amina de fórmula (VIII) con el correspondiente fragmento alquilante (IX) donde X₃ representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un éster activo como mesilato o tosilato, en presencia de un neutralizante de ácido tal como una amina terciaria.

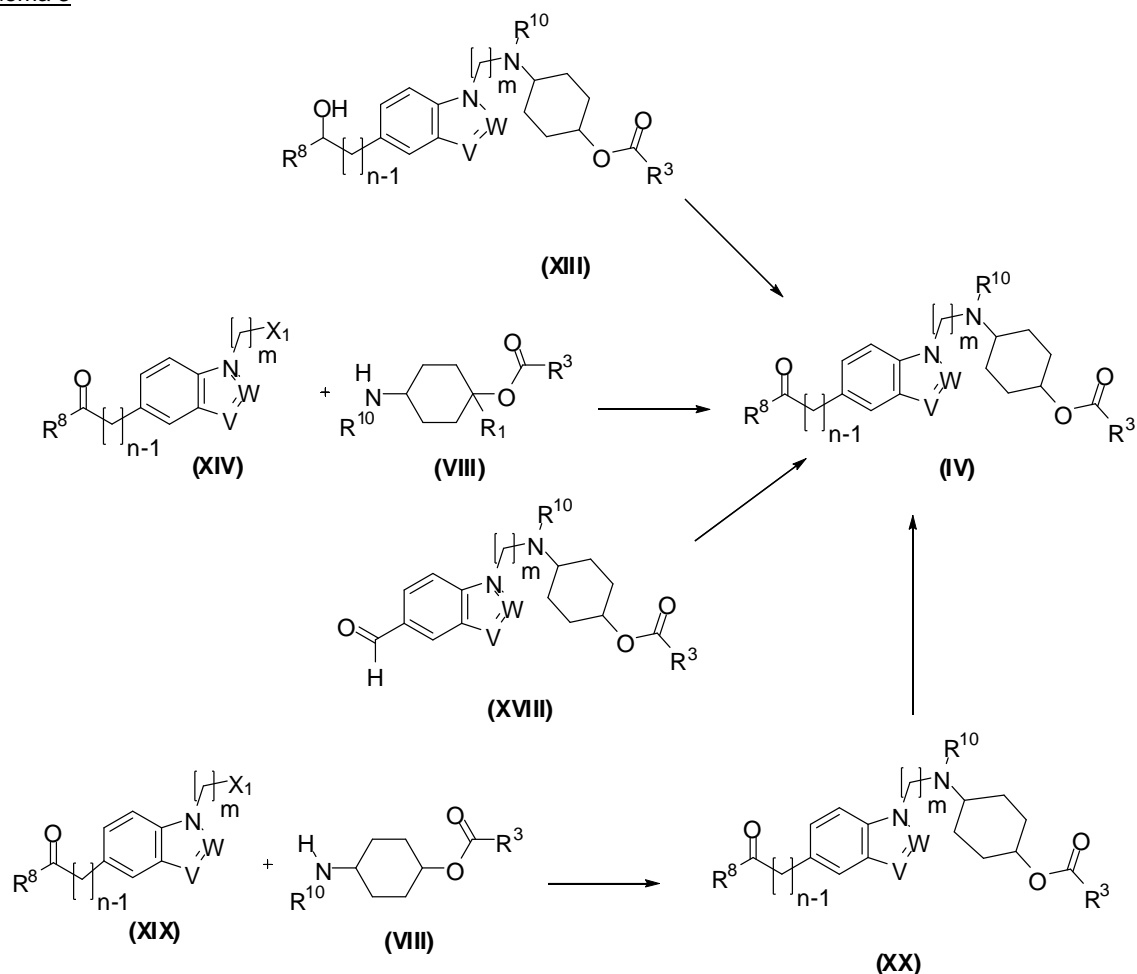
15 Los derivados amino-éster de fórmula (VIII) se pueden preparar desprotegiendo compuestos de fórmula (X), donde P₄ representa un grupo protector, por ejemplo, separando un grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC) en presencia de un medio ácido tal como cloruro de hidrógeno en THF.

20 Los intermedios de fórmula (X) se pueden preparar por un proceso de transesterificación a partir de derivados aminoalcohólicos descritos en la literatura, de fórmula (XII) y derivados éster metílico de fórmula (XI), típicamente en presencia de una base como hidruro de sodio y desplazando el equilibrio por destilación de un disolvente como tolueno.

Los intermedios de fórmula (III) están ampliamente descritos en la bibliografía (véase por ejemplo, el ejemplo 6 del documento US2004242622; el intermedio 65 del documento WO2008149110; y el ejemplo 3B del documento US2007249674), y se puede preparar siguiendo el mismo procedimiento de síntesis descrito en el mismo.

25 Los intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de productos de partida y reactivos obtenibles en el mercado usando procedimientos bien conocidos, como se representa en el Esquema 3.

Esquema 3

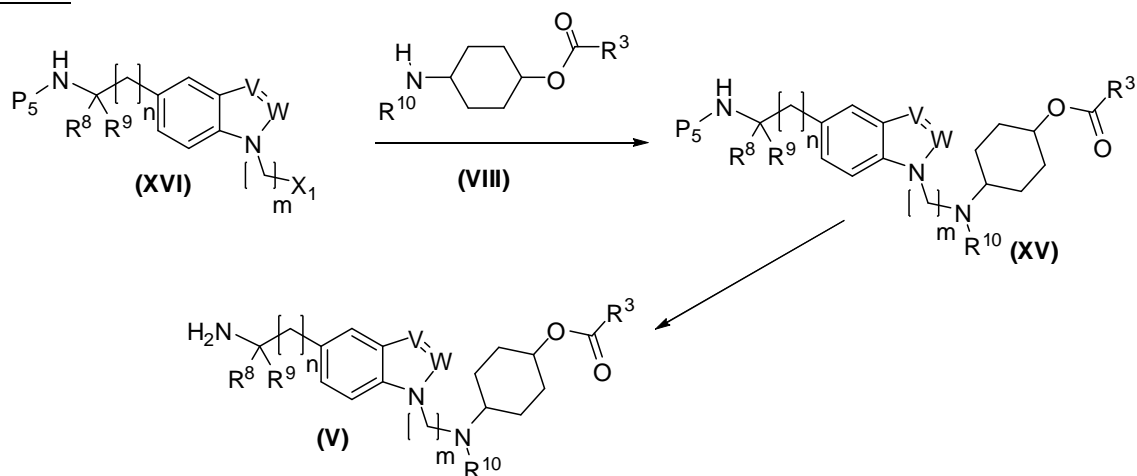


5 Los intermedios de fórmula (IV) se pueden preparar, bien por oxidación de intermedios de fórmula (XIII) con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso o reactivo de Dess-Martin o por alquilación directa de un intermedio de fórmula (VIII) con un agente alquilante de fórmula (XIV) en presencia de un neutralizante de ácido.

10 Los compuestos (IV) donde $n=2$ también son obtenibles por homologación de aldehídos (XVII) a través de la reacción con metoximetiltriphenilfosfina en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio y subsiguiente hidrólisis ácida del éter enólico intermedio o por oxidación de los derivados vinílicos (XX), preparados a su vez por alquilación de (VIII) con intermedios (XIX). Esta oxidación se puede llevar a cabo con diversos agentes, tal como tetróxido de osmio en presencia de N-óxido de N-metilmorfolina.

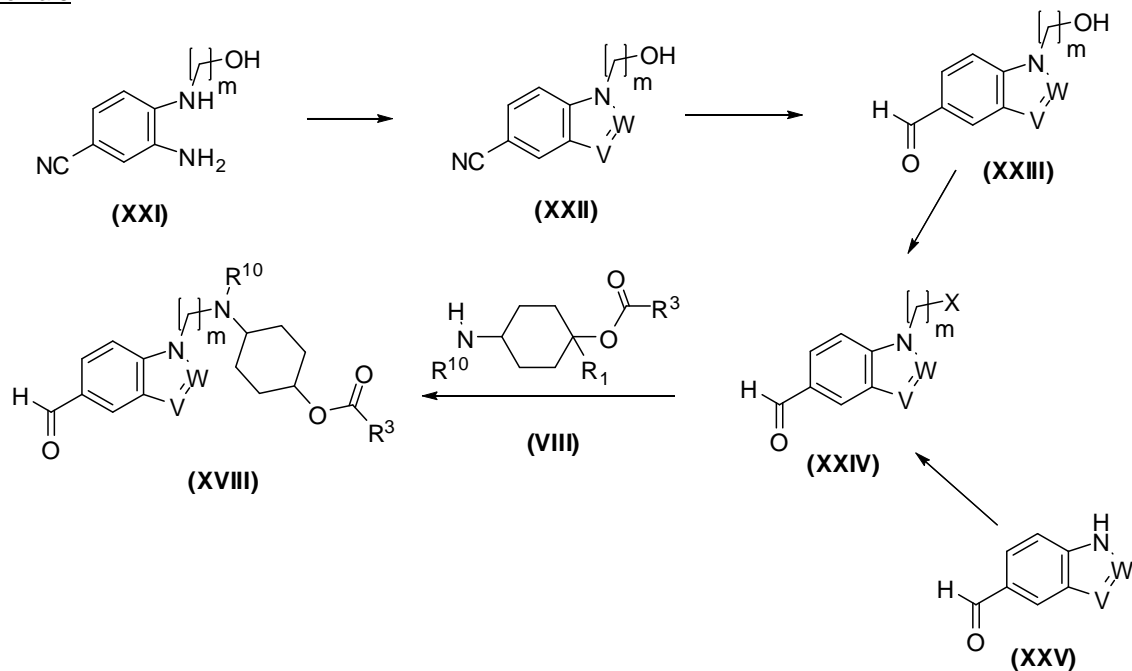
15 Los intermedios de fórmula (V) se pueden preparar a partir de sus homólogos N-protegidos (XV) por un proceso de desprotección específico tal como el tratamiento de un derivado N-BOC con un medio ácido, como cloruro de hidrógeno en THF, como se representa en el Esquema 4.

Esquema 4



5 Los intermedios de fórmula (XV) se preparan a su vez a partir de intermedios de fórmula (VIII) por procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como procedimientos de alquilación con intermedios de fórmula (XVI) en presencia de un neutralizador de ácido tal como una amina terciaria. Los intermedios (XVIII) se obtienen a partir de compuestos conocidos como se representa en el Esquema 5.

Esquema 5



10

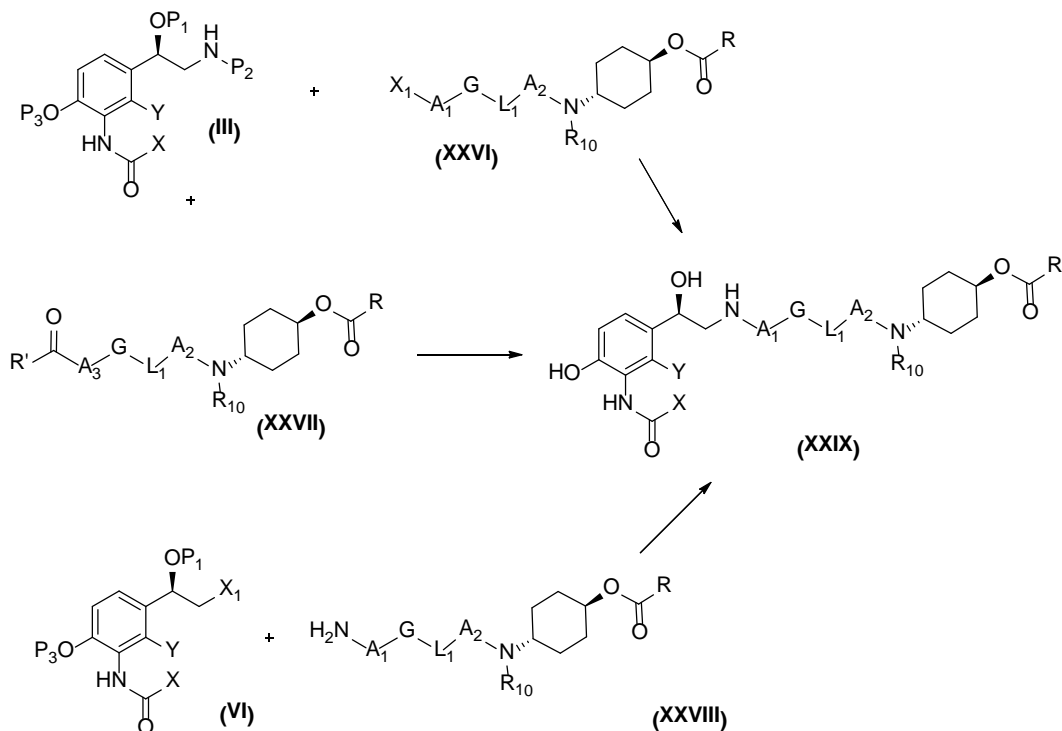
15 Los compuestos de fórmula (XXI) se transforman en las benzoimidazolonas correspondientes (XXII) (en los que W representa un -CO- y V representa un -NH-) por tratamiento con carbonilimidazol o trifosgeno, o alternativamente se transforman en los benzotriazoles correspondientes (XXII) (en los que tanto W son -N-) por tratamiento con nitrato de sodio en un medio ácido. La reducción de los nitrilos intermedios (XXII) con aleación de NiAl en ácido fórmico da lugar a los aldehídos intermedios (XXIII), que a su vez se transforman en los agentes alquilantes (XXIV) (X representa haluro o éster activo) y finalmente se hacen reaccionar con el intermedio (VIII) para dar los intermedios (XVIII). Los intermedios (XXIV) en los que W representa -CO- y V representan un átomo de oxígeno, también se pueden obtener por N-alquilación directa de los intermedios (XXV) con un α,ω-dihaloalcano en presencia de un neutralizador de ácido.

20

25 Cuando el enlazador de los compuestos de la presente invención es distinto del resto benzoheterocíclico, para la preparación de los compuestos finales se aplica el mismo esquema general de síntesis que el representado en el esquema 6:

25

Esquema 6

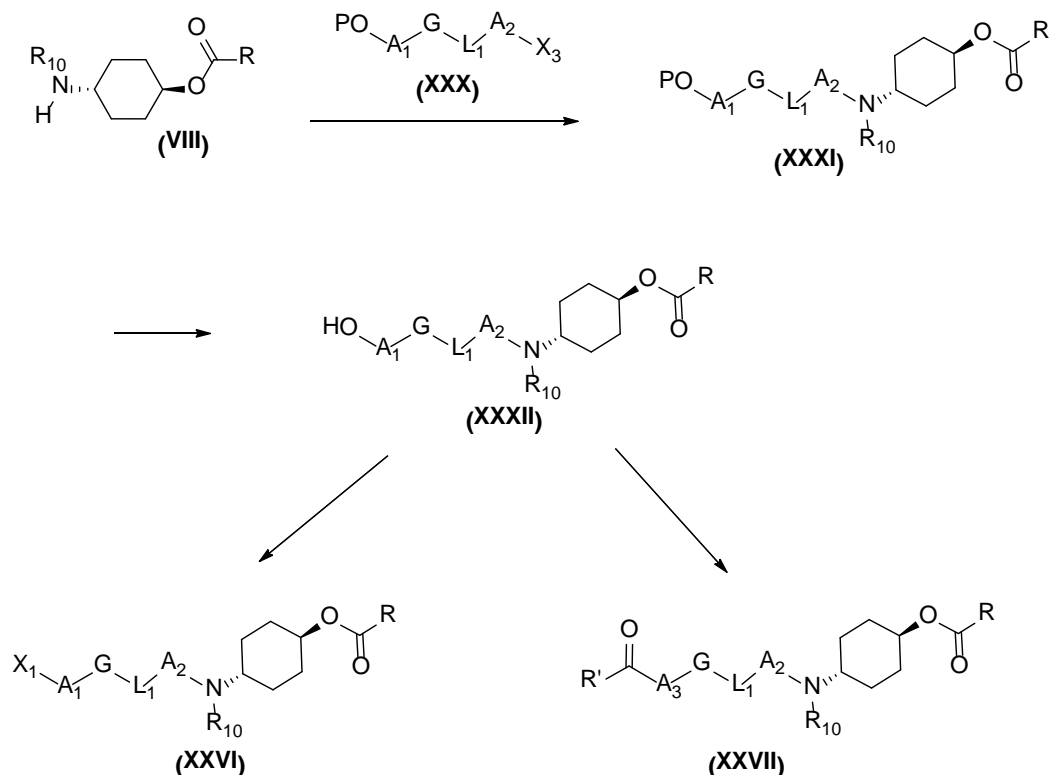


5 El esquema de síntesis representado en el Esquema 6 es homólogo al representado en el Esquema 1 y representa las rutas más convenientes para la síntesis de compuestos (XXIX) partiendo de los mismos sintones (III) y (VI) indicados en el esquema 1 e implicando etapas de síntesis química muy similares como las allí descritas. Las definiciones de los grupos X₁, A₁, G, L₁, A₂ y R' son iguales a las dadas anteriormente, mientras que A₃ denota una cadena carbonada con un átomo de carbono menos que la cadena A₁.

10 La preparación de los intermedios (XXVI) y (XXVII) correspondientes se muestra en el esquema de síntesis representado en el Esquema 7, cuyas etapas sintéticas guardan estrecha analogía con las indicadas en los Esquemas 2 y 3. El grupo A₃ en la estructura general (XXVII) denota una cadena carbonada con un átomo de carbono menos que el grupo A₁. P corresponde a un grupo protector de oxígeno.

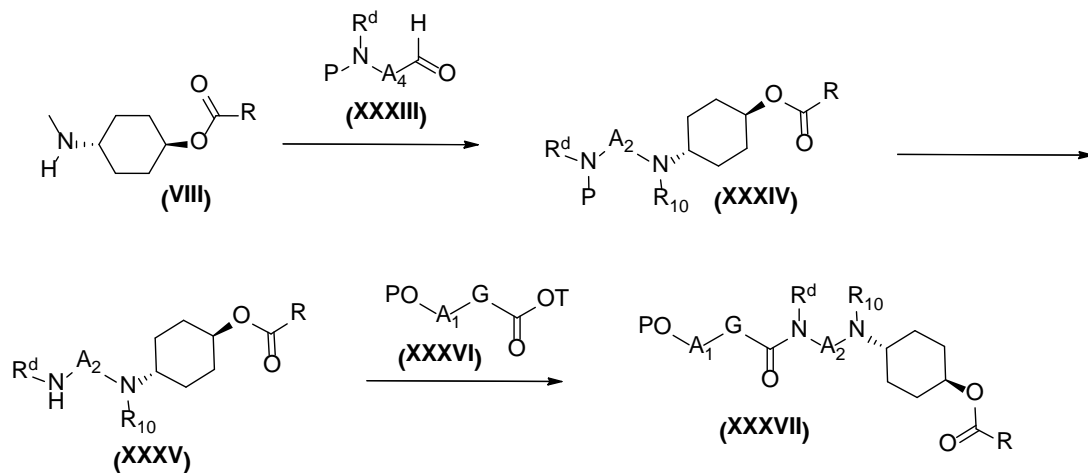
15

Esquema 7



- 5 En el caso particular en que el grupo L₁ se define como -CONR^d, los compuestos concretos (XXXI) (XXXVII) (en los que R_d son como se han definido anteriormente) se pueden preparar por la ruta indicada en el Esquema 8:

Esquema 8



- 10 De acuerdo con esta ruta, los derivados de amina (VIII) se hacen reaccionar con un aminoaldehído protegido (XXXIII) en presencia de un agente reductor para dar intermedios (XXXIV). Lo mejor es llevar a cabo esta reacción en un disolvente o mezcla de disolventes tales como THF o metanol a una temperatura entre 0 °C y 60 °C usando un hidruro, tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, como agente reductor. Los intermedios (XXXIV) se desprotegen de acuerdo con la naturaleza del grupo protector. En el caso particular en que P es el grupo *terc*-butil carbamato (BOC), esta etapa se puede llevar a cabo en presencia de ácidos fuertes, tales como los ácidos clorhídrico o trifluoroacético. El compuesto amino resultante (XXXV) se hace reaccionar después con un ácido o éster carboxílico (T = H, alquilo) (XXXVI) para dar la amida (XXXVII). Lo mejor es llevar a cabo esta reacción en presencia de agentes de acoplamiento tales como HBTU en el caso de ácidos (T = H) o directamente por calentamiento de la mezcla en un disolvente como etanol en el caso de los ésteres (T = alquilo).
- 15
- 20

Ejemplos

Generales. Los reactivos, materiales de partida y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y usados como se recibieron. La concentración se refiere a la evaporación al vacío usando un evaporador rotatorio Büchi. Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 μm) con el sistema disolvente indicado o usando condiciones de HPLC preparativa (véase la descripción a continuación de los sistemas utilizados). Los datos espectroscópicos se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. La HPLC-EM se realizó en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador al vacío Gilson 864, un manipulador de líquidos Gilson 215, un módulo de inyección Gilson 189, un Gilson Valvemate 7000, un divisor 1/1000, una bomba de reposición Gilson 307, un detector de diodos Gilson 170 y un detector Thermoquest Finnigan aQa.

Sistema 1 de HPLC:

Columna de sílice en fase inversa C-18 de MERCK, agua/acetonitrilo como eluyentes [0,1 % v/v de formiato de amonio tamponado] usando un gradiente de 0 % a 100 %.

Sistema 2 de HPLC:

Columna de sílice en fase inversa C-18 de MERCK, agua/acetonitrilo (sin tampón) como eluyentes usando un gradiente de 0 % a 100 %.

Intermedio 1.

(*trans*-4-Hidrox ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (1*R*,4*R*)-4-aminociclohexanol (15 g, 0,13 mol) en acetonitrilo (240 ml) se le añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (31,2 g, 0,14 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se lavó con hexano/acetato de etilo (3:1) y hexano dando el compuesto del título como un sólido blanco (83 %).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,17 (s a, 2 H) 1,44 (s a, 9 H) 1,32 - 1,40 (m, 2 H) 1,99 (s a, 4 H) 3,44 (s a, 1 H) 3,61 (s a, 1 H) 4,38 (s a, 1 H)

Intermedio 2.

trans-4-(Metilamino)ciclohexanol

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (9 g, 0,23 mol) en tetrahidrofurano (425 ml) se le añadió lentamente (*trans*-4-hidrox ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (intermedio 1, 10 g, 0,046 mol). La mezcla se llevó a reflujo durante una noche. Una vez que la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron cuidadosamente gota a gota 9 ml de agua, 9 ml de solución de NaOH 4N y 18 ml de agua. El disolvente orgánico se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se disolvió con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se evaporó conjuntamente con hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (89 %). Este intermedio se describe también en JMC, 1987, 30(2), p313.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 - 1,20 (m, 2 H) 1,25 - 1,40 (m, 2 H) 1,97 (s a, 4 H) 2,27 - 2,40 (m, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 1 H)

Intermedio 3.

(*trans*-4-Hidrox ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de *trans*-4-(metilamino)ciclohexanol (intermedio 2, 5,3 g, 0,04 mol) en acetonitrilo (92 ml) se le añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,9 g, 0,04 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo/metanol (de 75:1 a 4:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (87 %).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,34 - 1,43 (m, 2 H) 1,46 (s, 9 H) 1,49 - 1,57 (m, 2 H) 1,70 (d, $J=9,89$ Hz, 2 H) 2,03 (s a, 3 H) 2,71 (s a, 3 H) 3,57 (s a, 1 H)

Intermedio 4.**Hidroxi(di-2-tienil)-acetato de *trans*-4-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexilo**

5 A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de metilo (5,8 g, 0,02 mol) (preparado de acuerdo con Acta Chemica Scandinavica 24 (1970) 1590-1596) en tolueno anhidro (95 ml) se le añadió primero una solución de (*trans*-4-hidroxiciclohexil)-metilcarbamato de *tert*-butilo (intermedio 3; 6 g, 0,02 mol) en tolueno anhidro (95 ml) y en segundo lugar hidruro de sodio (60 %, 0,45 g, 0,01 mol). Después de unos minutos, la mezcla se calentó a 155 °C y el disolvente se destiló y se fue reemplazó simultáneamente. Este procedimiento se llevó a cabo durante 1 hora y

10 media. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter (300 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio al 4 % (2 x 200 ml) y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida dando el compuesto del título como un sólido amarillo (69 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 452 (M+1)⁺.

15

Intermedio 5.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo**

20 A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexilo (intermedio 4; 8,1 g, 0,01 mol) en dioxano (13,5 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (27 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con éter. El producto en bruto se disolvió en agua y se añadió carbonato de potasio hasta pH=8-9. El producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó hasta sequedad dando el compuesto del título como un sólido blanco (78 %).

25

LRMS (m/z): 352 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,14 - 1,30 (m, 2 H) 1,42 - 1,57 (m, 2 H) 1,88 - 2,11 (m, 4 H) 2,36 - 2,48 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,82 - 4,95 (m, 1 H) 6,94 - 7,00 (m, 2 H) 7,14 - 7,19 (m, 2 H) 7,25 - 7,30 (m, 2 H)

30

Intermedio 6.**2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonitrilo**

35 Una mezcla de 6-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (2 g; 9,34 mmol) y cianuro de cobre (I) (1,42 g; 15,86 mmol) en 6 ml de DMF se calentó a 150 °C en atmósfera de nitrógeno durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadió una solución de 1,55 g (31,6 mmol) de cianuro de sodio en 32 ml de agua y el conjunto se agitó durante 1 h. El sistema se extrajo vigorosamente con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar 1,5 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título suficientemente puro como para procesar la síntesis.

40

Intermedio 7.**2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído**

45 Una mezcla de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbonitrilo (Intermedio 6, 220 mg; 1,37 mmol) y aleación de aluminio/níquel 1:1 (223,6 mg; 2,61 mmol) en 2,25 ml de ácido fórmico y 0,75 ml de agua se agitó a 90 °C durante 24 h. El sólido se filtró y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío y se secó durante una noche a 45 °C en un desecador de vacío. El sólido obtenido (219 mg; 97 % de rendimiento) fue suficientemente puro como para procesar con la síntesis.

50

Intermedio 8.**3-(3-Bromopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído**

55 Una mezcla de 290 mg (1,64 mmol) de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 7), 272,8 mg (1,96 mmol) de 3-bromo-propan-1-ol, 514 mg (1,96 mmol) de trifenilfosfina y 0,855 ml (1,96 mmol) de solución de DEAD al 40 % en tolueno en 7 ml de THF se agitó durante una noche. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (de 100/0 a 0/100), obteniéndose 423 mg del producto del título (58 % de pureza; 52 % de rendimiento total) que se usó por sí mismo en la siguiente etapa de síntesis.

60

Intermedio 9.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propil](metil)amino]ciclohexilo**

5 Una solución de 418 mg (0,85 mmol) de 3-(3-bromopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 8) al 58 % de pureza, 250 mg (0,71 mmol) de hidroxidi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5) y 0,14 ml (1,01 mmol) de trietilamina en 8 ml de acetonitrilo y 6 ml de THF se calentó a 90 °C en
10 atmósfera de argón durante 44 h. Después de concentrarse al vacío el residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/EtOH (de 100/0 a 80/20), obteniéndose 376 mg del producto del título (51 % de pureza; 48 % de rendimiento total) que se usó por sí mismo en la siguiente etapa de síntesis.

Intermedio 10.**15 Hidroxidi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

Una mezcla de 370 mg (0,34 mmol) de Hidroxidi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 9) 51 % puro, 167 mg (0,42 mmol) de acetato de 5-((1R)-2-amino-
20 1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 a partir del documento US20060035931), 0,075 ml (0,43 mmol) de diisopropiletilamina y 379 mg (1,79 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio en 2 ml de MeOH y 1 ml de THF se agitó en atmósfera de argón durante 24 h a temperatura ambiente. Después de añadir 20 ml de solución acuosa al 4 % de hidrogenocarbonato de sodio el sistema se extrajo tres veces con acetato de etilo y la solución orgánica se lavó vigorosamente con
25 hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 4 %. Después de secar y concentrar, el residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/EtOH (100/0 a 0/100). Se obtuvieron 133 mg del compuesto del título al 88 % de pureza (39 % de rendimiento).

EJEMPLO 1.**30 Hidroxidi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro.**

115 mg (0,12 mmol) de hidroxidi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-
35 oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 10) al 88 % de pureza se disolvieron en 3 ml de THF. Se añadieron 0,075 ml (0,46 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sobrenadante se desechó y el residuo se lavó (baño ultrasónico) con 5 ml adicionales de THF y se vuelve a desechar el sobrenadante. Se añadió acetonitrilo (5 ml) al residuo y después de agitar un poco el sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo y éter etílico. Se
40 obtuvieron 87 mg del compuesto del título puro (94 % de rendimiento).

LRMS (m/z): 759 (M+1)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,34 (m, 4H); 1,61-1,72 (s a, 2H); 1,80 (t, 2H); 1,85-1,96 (s a, 2H); 2,11 (s,
45 3H); 2,32-2,51 (s a, 3H); 2,66-2,76 (s a, 2H); 3,77-3,90 (c.s. 5H); 4,62-4,74 (s a, 1H); 5,09-5,17 (s a, 1H); 6,47 (d, J=12 Hz, 1H); 6,89-7,01 (c.s. 3H); 7,04-7,09 (c.s. 3H); 7,19-7,29 (c.s. 4H); 7,36 (s, 1H); 7,44-7,49 (m, 2H); 8,13 (d, J=12 Hz, 2H); 10,21-10,54 (s a, 1H).

Intermedio 11.**50 4-[(3-Hidroxipropil)amino]-3-nitrobenzonitrilo**

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (1,0 g; 6,02 mmol), 0,502 ml (6,62 mmol) de 3-amino-propan-1-ol y 1,15 ml (6,62 mmol) de diisopropiletilamina en 5 ml de THF se agitó a t.a. durante 1 h (la temperatura sube algo al principio). Después de concentrarse al vacío, el residuo se disolvió en 50 ml de acetato de etilo, se lavó con 50 ml de
55 hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 4 % y salmuera, se secó y se concentró. Así se obtuvieron 1,32 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título puro como un sólido.

Intermedio 12.**60 3-Amino-4-[(3-hidroxipropil)amino]benzonitrilo**

Una mezcla de 1,12 g (5,06 mmol) de 4-[(3-hidroxipropil)amino]-3-nitrobenzonitrilo (Intermedio 11) y 26,94 mg de Pd al 10 % sobre carbón vegetal en 39 ml de EtOH se sacudió en una atmósfera de hidrógeno (0,1 MPa, (14 psi)) durante 20 h a t.a. Después de la filtración y la evaporación, se obtuvieron 1,012 g del compuesto del título puro.

65

Intermedio 13.**1-(3-Hidroxiopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo**

5 Se disolvieron 100 mg (0,52 mmol) de 3-amino-4-[(3-hidroxiopropil)amino]benzonitrilo (Intermedio 12) en 2,5 ml de HCl acuoso 2N y se añadieron 1,5 ml de tolueno. Se añadieron 150 mg (0,51 mmol) de trifosgeno y el sistema se agitó a t.a. durante 18 h. Después de añadir 75 mg adicionales de trifosgeno y proseguir la agitación durante 1 hora, se añadieron 5 ml de salmuera y 25 ml de acetato de etilo y el sistema se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se aisló y la acuosa se extrajo con 4x10 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para dar 106 mg (93 % de rendimiento) de compuesto del título 100 % puro (UPLC).

Intermedio 14.**1-(3-Hidroxiopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído**

15 Una mezcla de 930 mg (4,28 mmol) de 1-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo (Intermedio 13) y 949 mg de aleación Ni-Al 1:1 en 7,3 ml de ácido fórmico al 75 % en agua se agitó a 90 °C durante 6,5 h. Después de filtrar, el residuo se disolvió de nuevo en 7,3 ml de ácido fórmico al 75 %, se añadieron 949 mg de aleación Ni-Al y el sistema se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de filtrar, se añadieron 5 ml de NaOH 2N y 5 ml de EtOH y el sistema se agitó a t.a. durante una noche. El pH se ajustó a 6-7 por adición de HCl 2N y la solución se concentró. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOH (100/0 a 0/100). Se obtuvieron 0,91 g del compuesto del título puro (96 % de rendimiento).

Intermedio 15.**1-(3-Bromopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído**

30 Se suspendieron 1185 mg (5,38 mmol) de 1-(3-hidroxiopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído (Intermedio 14) en 56 ml de diclorometano. Se añadieron 2285 mg (6,89 mmol) de tetrabromuro de carbono y después 6890 mg de trifenilfosfina soportada sobre polímero (1 mmol/g; 6,89 mmol). La mezcla se sacudió a t.a. durante 24 h. El polímero se filtró y se lavó secuencialmente con diclorometano, EtOH y MeOH. Los filtrados se concentraron y el residuo (2,2 g) se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/EtOH (100/0 a 90/10). Se obtuvieron 0,3 g del compuesto del título puro (20 % de rendimiento).

Intermedio 16.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(5-formil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)propil](metil) amino] ciclohexilo**

40 Una mezcla de 179 mg (0,56 mmol) de 1-(3-bromopropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbaldehído (Intermedio 15), 163 mg (0,46 mmol) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5) y 0,09 ml (0,65 mmol) de trietilamina en 6 ml de acetonitrilo y 4 ml de THF se agitó a 90 °C durante una noche. Después de concentrarse, el residuo (325 mg) se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con hexano a éter etílico/EtOH 90/10 y de nuevo con sílice de MERCK en columna en fase inversa C-18, usando agua a acetonitrilo/MeOH como eluyentes con un gradiente de 0 % a 100 %. Así se obtuvieron 94 mg del compuesto del título puro (36 % de rendimiento).

Intermedio 17.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

55 Se disolvieron 85 mg (0,15 mmol) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(5-formil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)propil](metil) amino] ciclohexilo (Intermedio 16) y 80 mg (0,20 mmol) de acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931) en 2 ml MeOH y 1 ml de THF. Después de añadir 0,04 ml (0,23 mmol) de diisopropiletilamina y 100 mg (0,47 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio la mezcla se agitó durante una noche en atmósfera de argón a t.a. Después de añadir 100 mg más de triacetoxiborohidruro de sodio se siguió agitando durante 48 h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se repartió en acetato de etilo/solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4 %. Se recogió por filtración un sólido amarillo que se disolvió en cloroformo y se lavó con NaHCO₃ al 4 %. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/EtOH/Et₃N (100/0/0,1 a 0/100/0,1). Se obtuvieron 96 mg de compuesto del título 71 % puro (51 % de rendimiento) y se usa por sí mismo en la siguiente etapa de síntesis.

EJEMPLO 2.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro.**

95 mg (0,12 mmol) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 17) 71 % puro se disolvieron en 2 ml de THF. Se añadieron 0,05 ml (0,31 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sobrenadante se desechó y el residuo se lavó con 2x10 ml adicionales de THF y se desechó de nuevo el sobrenadante. Se añadió acetonitrilo (5 ml) al residuo y el sólido se agitó durante 2 h, se envejeció durante una noche, se filtró y se lavó con acetonitrilo. El residuo se purificó cromatográficamente con sílice de MERCK en columna en fase inversa C-18, usando agua a acetonitrilo/MeOH como eluyentes con un gradiente de 0 % a 100 %. Así se obtuvieron 31,8 mg del compuesto del título puro (51 % de rendimiento).

LRMS (m/z): 758 (M+1)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,35 (m, 6H); 1,61-1,77 (s a, 5H); 1,85-1,97 (s a, 2H); 2,12 (s, 3H); 2,32-2,45 (s a, 4H); 2,68-2,74 (s a, 2H); 3,72-3,86 (c.s. 3H); 4,62-4,73 (s a, 1H); 5,06-5,14 (s a, 1H); 6,47 (d, J=12 Hz, 1H); 6,90 (d, J=6 Hz, 1H); 6,95-7,09 (c.s. 8H); 7,23-7,30 (s a, 1H); 7,47 (d, J=6 Hz, 1H); 8,06 (d, J=12 Hz, 1H); 10,26-10,49 (s a, 1H); 10,80-10,88 (s a, 1H).

Intermedio 18.**1-(3-Hidroxipropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo**

Se suspendieron 100 mg (0,52 mmol) de 3-amino-4-[(3-hidroxipropil)amino]benzonitrilo (Intermedio 12) en 0,5 ml de HCl acuoso 5 N. Después de enfriar externamente con un baño de agua enfriada con hielo, se añadió gota a gota una solución de 54,12 mg (0,78 mmol) de nitrato de sodio en 0,4 ml de agua con agitación. Después de 3,5 h se añadió agua en exceso y el sólido se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 104 mg de compuesto del título puro (96 % de rendimiento).

Intermedio 19.**1-(3-Hidroxipropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído**

Una mezcla de 500 mg (2,47 mmol) de 1-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo (Intermedio 18) y 550 mg de aleación Ni-Al 1:1 en 5,55 ml de ácido fórmico al 75 % en agua se agitó a 90 °C durante 2,5 h. Después de filtrar y evaporar, se añadieron 10 ml de NaOH 2N y 10 ml de EtOH al residuo y el sistema se agitó a t.a. durante 1,5 h. El pH se ajustó a 6-7 por adición de HCl 2N y el sistema se extrajo vigorosamente con acetato de etilo. Después de lavar con agua, secar y concentrar, se obtuvieron 0,35 g de compuesto del título 80 % puro (55 % de rendimiento).

Intermedio 20.**1-(3-Bromopropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído**

Se suspendieron 200 mg (0,975 mmol) de 1-(3-bromopropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 19) en 10,5 ml de diclorometano. Se añadieron 388 mg (1,17 mmol) de tetrabromuro de carbono y la solución se enfrió externamente con un baño de agua enfriada con hielo. Se añadieron lentamente 307 mg (1,17 mmol) de trifenilfosfina y el sistema se agitó durante 20 min con enfriamiento externo y 2 h a t.a. Después de añadir 0,5 equivalentes más, tanto de tetrabromuro de carbono como de trifenilfosfina y agitar adicionalmente durante 10 min con el enfriamiento externo y 1 h a t.a., los disolventes se separaron al vacío y el residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con hexano/éter etílico (100/0 a 0/100). Se obtuvieron 195 mg del compuesto del título puro (74 % de rendimiento).

Intermedio 21.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo**

Una mezcla de 152,56 mg (0,57 mmol) de 1-(3-bromopropil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 20), 200 mg (0,57 mmol) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino) ciclohexilo (Intermedio 5) y 0,138 ml (0,80 mmol) de diisopropiletilamina en 25 ml acetonitrilo se agitó en argón a 75 °C durante 17 h y a 90 °C durante 24 h. Después de concentrarse al vacío, el residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/EtOH (100/0 a 90/10) para dar 157 mg de compuesto del título puro (51 % de rendimiento).

Intermedio 22.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil] (metil)amino]ciclohexilo**

Se disolvieron 132 mg (0,245 mmol) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 21) y 106,3 mg (0,269 mmol) de acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 a partir del documento US20060035931) se disolvieron en 1,6 ml MeOH y 0,8 ml de THF. Después de añadir 0,05 ml (0,29 mmol) de diisopropiletilamina y 76,9 mg (0,36 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio la mezcla se agitó durante una noche en atmósfera de argón a t.a. Después de la adición sucesiva de 230 mg (1,08 mmol) adicionales de agente reductor, agitando durante 3 h y de 76,9 mg más (0,36 mmol) agitando durante 2 h los disolventes se separaron al vacío y el residuo (0,57 g) se agitó con cloroformo, se filtró y el sólido se descarta. El filtrado se concentró y se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 10 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 4 %. La solución orgánica se lavó de nuevo con solución de NaHCO₃, se secó y se concentró para dar 210 mg de compuesto del título (rendimiento del 91 %) del 91 % de pureza que se usa por sí mismo en la siguiente etapa de síntesis.

EJEMPLO 3.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro.**

Se disolvieron 205 mg (0,218 mmol) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 22) 91 % puro en 2 ml de THF. Se añadieron 0,145 ml (0,89 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sobrenadante se desechó y el residuo se lavó con 2x3 ml adicionales de THF y se vuelve a desechar el sobrenadante. Se añadió acetonitrilo (4 ml) al residuo y el sólido se agitó durante 30 min, se filtró y se lavó con más acetonitrilo. Después de secarse durante una noche a 40 °C, se obtuvieron 164 mg del compuesto del título puro (96 % de rendimiento).

LRMS (m/z): 743 (M+1)⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,32 (m, 5H); 1,59-1,69 (s a, 3H); 1,84-1,94 (s a, 2H); 2,01 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,26-2,40 (c.s. 4H); 2,60-2,75 (c.s. 2H); 3,90 (s, 2H); 4,34-4,42 (s a, 1H); 4,67 (m, 4H); 5,04-5,11 (m, 1H); 5,28-5,46 (s a, 1H); 6,40 (d, J=12 Hz, 1H); 6,86-6,93 (c.s. 1H); 6,94-7,00 (c.s. 2H); 7,03-7,10 (c.s. 4H); 7,19-7,34 (s a, 1H); 7,44-7,48 (m, 2H); 7,49-7,54 (m, 1H); 7,74-7,80 (m, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,10 (d, J=12 Hz, 1H); 10,10-10,51 (s a, 1H).

Intermedio 23.**1-(3-Bromopropil)-1H-indol-5-carbaldehído**

Se añadieron gota a gota 0,70 g (30,31 mmol) de suspensión de hidruro de sodio al 60 % a 14 ml de DMF anhidra y una solución de 2,40 g (16,53 mmol) de 1H-indol-3-carbaldehído en 10 ml de DMF. Después de 45 min de agitación a la temperatura ambiente, la solución se enfrió externamente con un baño de agua enfriada con hielo y se añadió gota a gota una solución de 2,52 ml (5,01 g; 24,80 mmol) de 1,3-dibromopropano en 6 ml de DMF. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadir 10 ml de agua y 10 ml de HCl 2N. La suspensión se extrajo tres veces con éter etílico, se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó cromatográficamente (hexano a hexano/EtAcO 4:1) para dar 1,4 g del compuesto del título puro (33 % de rendimiento).

Intermedio 24.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(5-formil-1H-indol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo**

Una mezcla de 1,27 g (4,78 mmol) de 1-(3-bromopropil)-1H-indol-5-carbaldehído (intermedio 23), 1,40 g (3,98 mmol) de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (intermedio 5) y 0,77 ml (0,56 g; 5,5 mmol) de trietilamina en 6 ml de MeCN y 6 ml de THF se agitó a 90 °C durante una noche en argón. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó cromatográficamente eluyendo con Cl₃CH a Cl₃CH/MeOH 95:5 para dar 1,6 g (75 % de rendimiento) de compuesto del título puro.

Intermedio 25.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

Una mezcla de 190 mg (0,35 mmol) de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(5-formil-1H-indol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (intermedio 24), 174, 59 mg (0,44 mmol) de acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931), 0,077 ml (0,44 mmol) de diisopropiletamina y 243,8 mg (1,15 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio en 2 ml de MeOH y 1 ml de THF se agitó en atmósfera de argón durante 2,5 h a temperatura ambiente. Después de añadir 25 ml de solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 4 % el sistema se extrajo tres veces con acetato de etilo y la solución orgánica se lavó vigorosamente con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 4 %. Después de secar y concentrar, el residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/EtOH (100/0 a 90/10). Se obtuvieron 177 mg del compuesto del título del 94 % de pureza (55 % de rendimiento).

EJEMPLO 4.

Hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro.

Se disolvieron 170 mg (0,20 mmol) de hidroxidi-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 22) 91 % puro en 7 ml de THF. Se añadieron 0,08 ml (0,78 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina y el sistema se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sobrenadante se desechó y el residuo se lavó con 2x3 ml adicionales de THF y se vuelve a desechar el sobrenadante. Se añadió acetónitrilo (4 ml) al residuo y el sólido se agitó durante 30 min, se filtró y se lavó con más acetónitrilo. Después de secar durante una noche a t.a., se obtuvieron 146 mg de compuesto del título 98 % puro (92 % de rendimiento).

LRMS (m/z): 741 (M+1)⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,35 (m, 5H); 1,60-1,73 (s a, 3H); 1,79-1,95 (m, 5H); 2,00-2,16 (c.s. 4H); 2,27-2,41 (s a, 2H); 2,66-2,83 (s a, 3H); 3,53-3,65 (c.s. 1H); 4,00 (s, 2H); 4,15 (m, 2H); 4,66 (m, 1H); 5,17 (m, 1H); 6,40 (s a, 2H); 6,90 (m, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,07 (s a, 3H); 7,14-7,49 (c.s., 6H); 7,55 (s, 1H); 8,02 (d. J=12 Hz, 1H); 9,10-10,70 (s a, 1H).

Intermedio 26.

4-[(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]benzonitrilo

A una solución de 4-(hidroximetil)benzonitrilo (1 g, 7,51 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml) en argón se le añadió PPT (190 mg, 0,76 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,824 ml, 9,01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en argón durante 4 h. La mezcla de reacción se sometió a evaporación y el residuo se trató con agua (80 ml) y Et₂O (150 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La separación del disolvente a presión reducida dio 1,86 g de un aceite incoloro. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con n-Hexano (A) y EtOAc (B) como eluyentes (0 % a 25 %). Se recogieron las fracciones apropiadas y se separó el disolvente para dar el compuesto del título (1,53 g, 91 %) como un aceite incoloro.

LRMS (m/z): 218 (M+1)⁺.

Intermedio 27.

N-hidroxi-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]bencenocarboximidamida

A una suspensión de hidrocloreto de hidroxilamina (365 mg, 5,25 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió Et₃N (0,78 ml, 5,6 mmol) a temperatura ambiente en argón. Se formó un precipitado blanco. Se agitó a esa temperatura durante 40 minutos. Después se añadió gota a gota 4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]benzonitrilo (Intermedio 26; 0,76 g, 3,5 mmol) en EtOH (2 ml); la mezcla de reacción se volvió clara. Se agitó a T.A. durante una noche. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con CH₂Cl₂ (A) y CH₂Cl₂/MeOH (95:5) (B) como eluyentes (0 % a 80 % B). Se recogieron las fracciones apropiadas y se separó el disolvente para dar 1,25 g de un aceite pegajoso con algunos sólidos. Se disolvió en EtOAc/H₂O (1:1, 150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, con H₂O (50 ml) y se salmuera. Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (840 mg, 95 %) como un aceite pegajoso.

LRMS (m/z): 251 (M+1)⁺.

Intermedio 28.

5-(3-Bromopropil)-3-[4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol

A una solución de N-hidroxi-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]benceno-carboximidamida (Intermedio 27; 211 mg, 0,84 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió DIEA (0,176 ml, 1,01 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a

gota una solución de cloruro de 4-bromobutanoilo (0,108 ml, 0,88 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano: éter para dar el compuesto del título como un sólido (198 mg, 53 %).

LRMS (m/z): 382 (M+1)⁺

Intermedio 29.

10 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-{metil[3-(3-{4-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]amino}ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido (152 mg, 42 %) a partir de 5-(3-bromopropil)-3-{4-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]fenil}-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 28; 195 mg, 0,51 mmol), hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5; 209 mg, 0,51 mmol) y Et₃N (0,178 ml, 1,02 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 9 y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: etanol.

LRMS (m/z): 652 (M+1)⁺

20 Intermedio 30.

25 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)(metil)amino]ciclohexilo

A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-{metil[3-(3-{4-[(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil]amino}ciclohexilo (Intermedio 29; 147 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3,5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (1M, 0,627 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el disolvente se separó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, eluyendo con una mezcla de cloroformo: etanol para dar el compuesto del título (89 mg, 75 %)

LRMS (m/z): 568 (M+1)⁺

35 Intermedio 31.

40 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-(formilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil)(metil)amino]ciclohexilo

A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)(metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 30; 78 mg, 0,14 mmol) en CHCl₃ (2 ml, estabilizado con amileno) se le añadió en porciones óxido de manganeso (132 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de una jeringa, se filtró, se lavó con más CHCl₃ (20 ml) y el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título (78 mg, 98 %) como un aceite marrón claro. El compuesto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 566 (M+1)⁺

50 Intermedio 32.

55 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-([(2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)(metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido blanquecino (35 mg, 29 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-(formilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil)(metil)amino]ciclohexilo (74 mg, 0,13 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931; 62 mg, 0,16 mmol), DIEA (28 µl, 0,16 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg, 0,28 mmol) siguiendo el procedimiento como se ha descrito para el Intermedio 10 y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice en fase inversa C18, usando agua a acetonitrilo/MeOH como eluyentes con un gradiente de 0 % al 100 %.

LRMS (m/z): 885 (M+1)⁺

EJEMPLO 5.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro**

Se obtuvo como un sólido blanco (28 mg, 85 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-(((2*R*)-2-*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (35 mg, 0,04 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (30 µl, 0,19 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 770 (M+1)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,13 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J* = 17,2, 6,5 Hz, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 7,02 - 6,85 (m, 3H), 6,47 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,98 (s a, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,91 (s a, 4H), 1,69 (s a, 2H), 1,36 (s a, 4H).

Intermedio 33.**[4-(Hidroximetil)fenoxi]acetato de etilo**

Una solución de 4-(hidroximetil)fenol (400 mg, 3,19 mmol) en CH₃CN (4 ml) se puso en un tubo cerrado herméticamente, después se añadieron carbonato de potasio (550 mg, 3,98 mmol) y bromoacetato de etilo (0,365 ml, 3,23 mmol) y se purgó con argón. La mezcla de reacción se agitó a reflujo (90 °C) durante 20 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró a través de vidrio sinterizado (poros del nº 4) y se separó el disolvente para obtener un aceite amarillo claro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con nHexano y Et₂O como eluyentes (0 % a 100 % de B en 20 volúmenes de columna y 100 % para 10 CV, 18 ml/min). Se recogieron las fracciones apropiadas y se separó el disolvente para dar el compuesto del título (446 mg, 62 %) como un sólido incoloro.

LRMS (m/z): 211 (M+1)⁺

Intermedio 34.**Metil(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo**

A una solución enfriada con hielo de 2-hidroxi-etil(metil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 1,71 mmol) en CH₂Cl₂ seco (8,5 ml) en argón se le añadió en porciones peryodano de Dess-Martin (762 mg, 1,8 mmol). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en soluciones saturadas de NaHCO₃ (50 ml) y Na₂S₂O₃ (50 ml) y más CH₂Cl₂ (100 ml). Se agitó bien a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y lavó con NaHCO₃ ac. sat. (1x 20 ml). Se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (370 mg, 98 %) como un aceite incoloro junto con un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,61 (s, 1H), 3,98 (d, *J* = 33,9 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 10,8 Hz, 3H), 1,46 (dd, *J* = 8,2, 6,3 Hz, 9H).

Intermedio 35.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(2-[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]etil)(metil)amino]ciclohexilo**

A una solución de metil(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo en DCE (3 ml) en argón se le añadió hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5; 150 mg, 0,43 mmol) y NaBH(OAc)₃ (136 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó en argón durante 3 h a la temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se vertió en NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). Se extrajo con EtOAc (2x50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente para dar 290 mg de un aceite marrón. La muestra se purificó por cromatografía en columna con CH₂Cl₂ y EtOH (95:5) como eluyentes (0 % a 100 %). Se recogieron las fracciones apropiadas y se separó el disolvente para dar el compuesto del título (203 mg, 92 %) como un aceite pardusco.

LRMS (m/z): 509 (M+1)⁺

Intermedio 36.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-{metil[2-(metilamino)etil]amino}ciclohexilo**

A una solución de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (198 mg, 0,39 mmol) en THF (6,5 ml) en argón se le añadió una HCl ac. 1M (1,17 ml) y la mezcla se agitó a T.A. durante 18 h. Se añadió más HCl 1M (0,8 ml, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). Se extrajo con EtOAc (3x50 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se separó el disolvente para dar un aceite marrón. El material bruto se inyectó en una columna de sílice C18. El gradiente usado fue H₂O y acetonitrilo/MeOH (1:1). Se recogieron las fracciones apropiadas y todos los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (90 mg, 54 %) como un aceite marrón claro.

LRMS (m/z): 409 (M+1)⁺

Intermedio 37.

Hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-(hidroximetil)fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo

Hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metil[2-(metilamino)etil]amino)ciclohexilo (Intermedio 36; 85 mg, 0,21 mmol) y [4-(hidroximetil)fenoxi]acetato de etilo (Intermedio 33; 65 mg, 0,31 mmol) se disolvieron en EtOH (0,65 ml) y se calentó en un PLS a 75 °C durante 48 h. Se añadieron más Intermedio 33 (15 mg, 0,3 equiv.) y MgSO₄ (50 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante otras 50 h. La muestra se purificó por cromatografía en columna con CHCl₃ y EtOH como eluyentes (0 % a 100 % B). Se recogieron las fracciones apropiadas y se separó el disolvente para dar 18 mg de un aceite azul bruto. Se purificó de nuevo con CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂/MeOH (9:1) como eluyentes (0 % a 100 % de B). Se recogieron las fracciones apropiadas y el disolvente se separó para dar el compuesto del título (10 mg; 7,6 %) como un sólido pegajoso.

LRMS (m/z): 573 (M+1)⁺

Intermedio 38.

Hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-(formilfenoxi)acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un aceite (27 mg, 66 %) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-(hidroximetil)fenoxi]acetil]-(metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 37; 40 mg, 0,07 mmol) y óxido de manganeso (61 mg, 0,7 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 31 y el producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 571 (M+1)⁺

Intermedio 39.

Hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-[[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como una espuma amarilla (81 mg, 66 %) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-(formilfenoxi)-acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 38; 73 mg, 0,13 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 38; 73 mg, 0,13 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 38; 73 mg, 0,13 mmol), DIEA (29 µl, 0,17 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0,38 mmol) siguiendo el procedimiento como se ha descrito para el Intermedio 10 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (100/0 a 0/100).

LRMS (m/z): 890 (M+1)⁺

EJEMPLO 6.

Hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-[[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

Se obtuvo como un sólido blanco (90 mg, 72 %) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-[[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]fenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 39; 135 mg, 0,15 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (97 µl, 0,60 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 775 (M+1)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,14 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,83 (d, *J* = 20,7 Hz, 2H), 4,72 (s, 1H), 3,82 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H), 2,77 (s 3H), 2,50 (s, 3H), 2,23 (d, *J*

= 18,1 Hz, 2H), 1,94 (s a, 2H), 1,74 (s a, 2H), 1,39 (s a, 2H), 1,08 (s a, 4H).

Intermedio 40.

5 **Ácido 3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-indol-3-il]propanoico**

A una solución de ácido 3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (5 g, 0,026mol) en DMF (20 ml) se le añadió a 0 °C hidruro de sodio (2,11 g, 0,088mol), la mezcla se agitó algunos minutos a 0 °C y se añadió (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (5,67 ml, 0,026mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución saturada de sulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con hexano:éter (100/0 a 0/100) para obtener el compuesto del título (4 g, 43 %).

LRMS (m/z): 348 (M+1)⁺

15 **Intermedio 41.**

3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-indol-3-il]propan-1-ol

20 A una solución de hidruro de litio y aluminio (0,44 g, 0,011mol) en dietil éter (10 ml) se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de ácido 3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-indol-3-il]propanoico (Intermedio 40; 2 g, 0,011mol) en etil éter (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio saturado a la mezcla a 0 °C. La fase orgánica se extrajo y el disolvente se separó a presión reducida dando el compuesto del título en forma de un aceite (3,2 g, 83 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 334 (M+1)⁺

30 **Intermedio 42.**

Metanosulfonato de 3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-indol-3-il]propilo

A una solución de 3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-indol-3-il]propan-1-ol (Intermedio 41; 3,2 g, 0,009mol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se le añadió a -40 °C bromuro de metanosulfonilo (0,93 ml, 0,011mol) y trietilamina (1,74 ml, 0,012mol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se añadió más CH₂Cl₂ en la mezcla y la fase orgánica se lavó con agua. El disolvente se separó a presión reducida dando el compuesto del título (3,5 g, 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 412 (M+1)⁺

40 **Intermedio 43.**

1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(3-yodopropil)-1*H*-indol

45 A una solución de metanosulfonato de 3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-indol-3-il]propilo (Intermedio 42; 3,5 g, 8,5 mmol) en cetona (20 ml) se le añadió yoduro de sodio (2,55 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C. La reacción bruta se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con hexano:éter (100/0 a 0/100) para obtener el compuesto del título (2,7 g, 71 %).

LRMS (m/z): 444 (M+1)⁺

50 **Intermedio 44.**

55 **Hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-1*H*-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

Se obtuvo como un aceite (750 mg, 70 %) a partir de 1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-(3-yodopropil)-1*H*-indol (Intermedio 43; 630 mg, 1,42 mmol), hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5; 450 mg, 1,28 mmol) y Et₃N (0,2 ml, 1,43 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 9 y el producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 668 (M+1)⁺

Intermedio 45.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[1-(2-hidroxi)etil]-1*H*-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

5 A una solución de hidroxidi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[1-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)etil]-1*H*-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 44; 19 g, 2,85 mmol) en THF (20 ml) se le añadió ácido clorhídrico (8,55 ml, 1M). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se vertió acetato de etilo en la mezcla y la fase orgánica se lavó con agua y bicarbonato de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo:etanol (100/0 a 0/100) para obtener el compuesto del título (940 mg, 59 %).

LRMS (m/z): 553 (M+1)⁺

Intermedio 46.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metil{3-[1-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etil]-1*H*-indol-3-il]propil}amino)ciclohexilo**

20 A una solución de hidroxidi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[1-(2-hidroxi)etil]-1*H*-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 45; 140 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió trietilamina (46 µl, 0,33 mmol) y dimetilaminopiridina (31 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con etil éter para obtener el compuesto del título (110 mg, 61 %).

LRMS (m/z): 707 (M+1)⁺

Intermedio 47.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[1-(2-[[2*R*]-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-1*H*-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

35 A una solución de hidroxidi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metil{3-[1-(2-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi)etil]-1*H*-indol-3-il]propil}amino)ciclohexilo (Intermedio 46; 310 mg, 0,44 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (1,5 ml) se le añadió 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona como base libre (preparada de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931; 146 mg, 0,44 mmol) y bicarbonato de sodio (73 mg, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 70 °C. Se vertió agua en la mezcla y el precipitado se separó por filtración. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo / etanol para obtener el compuesto del título como un sólido (20 mg, 5 %).

LRMS (m/z): 870 (M+1)⁺

EJEMPLO 7.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[1-(2-[[2*R*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-1*H*-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro**

50 Se obtuvo como un sólido blanco (11 mg, 63 %) a partir de hidroxidi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[1-(2-[[2*R*]-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-1*H*-indol-3-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 47; 20 mg, 0,02 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (15 µl, 0,09 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 755 (M+1)⁺

RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 8,26 (s a, 2H), 7,59 - 7,38 (m, 4H), 7,31 (s a, 2H), 7,19 - 6,84 (m, 6H), 6,49 (t, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,45 (s a, 2H), 3,24 (s a, 2H), 2,98 (dd, *J* = 57,9, 20,5 Hz, 5H), 2,65 (d, *J* = 35,8 Hz, 3H), 2,10 - 1,80 (m, 4H), 1,53 (s a, 4H), 1,46 - 1,33 (m, 4H).

Intermedio 48.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]etil](metil)amino]ciclohexilo**

60 Se obtuvo como un sólido (281 mg, 40 %) a partir de 2-bromoetilcarbamato de *tert*-butilo (385 mg, 1,72 mmol), hidroxidi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5; 500 mg, 1,42 mmol) y Et₃N (0,3 ml, 2,15 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 9 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:EtOH.

LRMS (m/z): 495 (M+1)⁺

Intermedio 49.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(2-aminoetil)(metil)amino]ciclohexilo**

5 A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 48; 281 mg, 0,57 mmol) en dioxano (3,5 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4M en dioxano, 1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción bruta se lavó con bicarbonato de sodio y el producto en bruto se extrajo con THF. El disolvente se separó a presión reducida dando el compuesto del título (266 mg, 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

LRMS (m/z): 395 (M+1)⁺**Intermedio 50.****15 Ácido [4-(hidroximetil)fenoxi]acético**

A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(2-aminoetil)(metil)amino]ciclohexilo (312 mg, 1,48 mmol) en THF (12 ml) y agua (8 ml), se le añadió una solución de hidróxido de litio (109 mg, 4,46 mmol) en agua (4 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El THF se separó al vacío y la solución acuosa se acidificó con HCl 5N hasta pH=2. Se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (248 mg, 89 %) como un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

LRMS (m/z): 183 (M+1)⁺

25

Intermedio 51.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-(hidroximetil)fenoxi]acetil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo**

30 A una solución de ácido [4-(hidroximetil)fenoxi]acético (Intermedio 50; 99 mg, 0,54 mmol) en DMF (4,5 ml) se le añadió hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(2-aminoetil)(metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 49; 215 mg, 0,54 mmol), HBTU (316 mg, 0,83 mmol) y DIEA (0,38 ml, 2,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó y el producto en bruto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio al 4 %. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se separó para dar el producto en bruto, que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con CHCl₃:Hexano para dar el compuesto del título (152 mg, 47 %).

35

LRMS (m/z): 559 (M+1)⁺

40

Intermedio 52.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-(formilfenoxi)acetil]amino)etil](metil)amino]ciclohexilo**

45 Se obtuvo como un sólido (130 mg, 85 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-(hidroximetil)fenoxi]acetil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 51; 152 mg, 0,27 mmol) y óxido de manganeso (236 mg, 2,71 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 31 y el producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

LRMS (m/z): 557 (M+1)⁺

50

Intermedio 53.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-((2*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]acetil]amino]etil](metil)amino]ciclohexilo**

55 Se obtuvo como una espuma amarilla (176 mg, 86 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)-acetato de *trans*-4-[[2-([4-(formilfenoxi)acetil]amino)etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 52; 130 mg, 0,23 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 de US20060035931; 99 mg, 0,25 mmol), DIEA (53 µl, 0,3 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (148 mg, 0,7 mmol) siguiendo el procedimiento como se ha descrito para el Intermedio 10 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (100/0 a 0/100).

60

LRMS (m/z): 876 (M+1)⁺

EJEMPLO 8.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-([[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]acetil]amino)etil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro**

Se obtuvo como un sólido blanco (89 mg, 57 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)-acetato de *trans*-4-[[2-([4-([[(2*R*)-2-*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]fenoxi]acetil]amino)etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 53; 176 mg, 0,2 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (131 μ l, 0,8 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 761 (M+1)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,15 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 4H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 2H), 6,53 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,48 (s a, 2H), 3,79 (s a, 2H), 2,73 (s a, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,19 (s a, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,37 (s a, 4H), 1,08 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H).

Intermedio 54.**Ácido 5-cloro-4-ciano-2-metoxibenzoico**

A una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (4 g, 0,019mol) en agua (60 ml) se le añadió ácido clorhídrico (35 %, 0,63 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente y se enfrió a 5 °C. Después se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,92 g, 0,027 mmol) en agua (6 ml). La mezcla se agitó durante unos minutos y después se añadió gota a gota una solución preparada de antemano de cianuro de cobre (2,32 g, 0,026mol) y cianuro de sodio (3,65 g, 0,074mol) en agua (20 ml) manteniendo una temperatura baja. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 3 y se añadió acetato de etilo en la mezcla y la fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida dando el compuesto del título (2,93 g, 62 %).

LRMS (m/z): 212 (M+1)⁺

Intermedio 55.**2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo**

A una solución de ácido 5-cloro-4-ciano-2-metoxibenzoico (intermedio 54; 2,93 g, 0,013mol) en THF anhidro (50 ml), se le añadió en porciones a 0 °C un complejo de borano-sulfuro de metilo (2M en THF, 2,63 ml, 0,027mol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron 5,5 ml de agua a la mezcla y el producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título como un sólido (2,13 g, 77 %)

LRMS (m/z): 198 (M+1)⁺

Intermedio 56.**2-Cloro-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]benzonitrilo**

A una solución de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxibenzonitrilo (Intermedio 55; 800 mg, 4,05 mmol) en diclorometano/THF (28 ml/12 ml) se le añadió en atmósfera de nitrógeno 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0,444 ml, 4,86 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (100 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se repartió entre éter y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se separó dando un producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/hexano (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título como un aceite (1,1 g, 98 %).

LRMS (m/z): 282 (M+1)⁺

Intermedio 57.**2-Cloro-*N*-hidroxi-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]bencenocarboximidamida**

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,28 g, 0,018mol) en etanol (10 ml) se le añadió Et₃N (2,74 ml, 0,019mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y después se añadió una solución de 2-cloro-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)metil]benzonitrilo (Intermedio 56; 1,1 g, 4,11 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 5 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó sobre

gel de sílice eluyendo con cloroformo/hexano (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título como un aceite (796 mg, 60 %).

LRMS (m/z): 315 (M+1)⁺

5

Intermedio 58.

5-(3-Bromopropil)-3-(2-cloro-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]fenil)-1,2,4-oxadiazol

10 A una solución de 2-cloro-*N*-hidroxi-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]bencenocarboximidamida (Intermedio 57; 796 mg, 2,53 mmol) y DIEA (551 µl, 3,15 mmol) en diclorometano (18 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 4-bromobutanoilo (324 µl, 2,8 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera. El disolvente se separó a presión reducida dando un aceite, que se usó para la ciclación sin manipulación adicional. El producto en bruto obtenido se disolvió en tolueno y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título como un aceite (487 mg, 37 %).

20 LRMS (m/z): 446 (M+1)⁺

Intermedio 59.

25 **Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(3-(2-cloro-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo**

30 Se obtuvo como un aceite (585 mg, 84 %) a partir de 5-(3-bromopropil)-3-(2-cloro-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]fenil)-1,2,4-oxadiazol (Intermedio 58; 486 mg, 0,95 mmol), hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5; 386 mg, 1,1 mmol) y DIEA (0,38 ml, 2,18 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 9 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:EtOH.

LRMS (m/z): 717 (M+1)⁺

35 **Intermedio 60.**

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(3-[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo

40 Se obtuvo como un aceite amarillo (378 mg, 74 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(3-(2-cloro-5-metoxi-4-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)-amino]ciclohexilo (Intermedio 59; 579 mg, 0,81 mmol) y ácido clorhídrico (1M, 2,43 ml) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 30 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con CHCl₃:hexano.

45 LRMS (m/z): 633 (M+1)⁺

Intermedio 61.

50 **Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(3-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo**

55 Se obtuvo como un aceite (326 mg, 78 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(3-[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 60; 377 mg, 0,6 mmol) y óxido de manganeso (570 mg, 6,56 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 31 y el producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 631 (M+1)⁺

Intermedio 62.

60

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(3-[4-(((2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo

65 Se obtuvo como una espuma amarilla (373 mg, 76 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(3-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 61; 320 mg, 0,51 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (preparado de acuerdo con la

preparación 8 del documento US20060035931; 220 mg, 0,56 mmol), DIEA (115 μ l, 0,66 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (350 mg, 1,65 mmol) siguiendo el procedimiento como se ha descrito para el Intermedio 10 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (100/0 a 0/100).

LRMS (m/z): 949 (M+1)⁺

EJEMPLO 9.

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

Se obtuvo como un sólido blanco (279 mg, 82 %) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{3-[4-(((2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)-metil]-2-cloro-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)propil](metil)-amino]-ciclohexilo (Intermedio 62; 367 mg, 0,39 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (252 μ l, 1,55 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 835 (M+1)⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,15 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 7,00 - 6,88 (m, 3H), 6,48 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,12 - 5,03 (m, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,82 - 2,63 (m, 2H), 2,41 (s a, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 5H), 1,70 (s, 2H), 1,35 (s, 4H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Intermedio 63.

5-Cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo

A una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (10 g, 0,048mol) en agua (50 ml) se le añadió HBF₄ (48 % en agua, 16,2 ml, 0,12mol) y cloruro de acetilo (2,24 ml, 0,031mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C para añadir gota a gota nitrito de sodio (3,76 g, 0,054mol) en agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, el sólido se filtró y se trató con ácido acético (500 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se dejó estar sin más manipulación durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida y el producto en bruto obtenido se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. El producto en bruto se trató con hidróxido de sodio (150 ml) durante 90 minutos a temperatura ambiente y durante una noche a 45 °C. El producto en bruto se extrajo con diclorometano y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/etanol (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título como una espuma (1,1 g, 10 %).

LRMS (m/z): 217 (M+1)⁺

Intermedio 64.

2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol

A una solución de 5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo (intermedio 63; 1,1 g, 5,08 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C hidruro de litio y aluminio (1M en THF, 9,65 ml). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos a 0 °C, 1 hora a temperatura ambiente y 30 minutos a 65 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución saturada de L-tartrato (100 ml) cuidadosamente. Después se añadió acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida para dar un producto en bruto, que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/etanol (100/0 a 0/100) para dar el compuesto del título como una espuma (460 mg, 45 %).

LRMS (m/z): 189 (M+1)⁺

Intermedio 65.

[2-Cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de etilo

A una solución de 2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenol (Intermedio 64; 459 mg, 2,43 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (0,26 ml, 2,43 mmol) y carbonato de potasio (420 mg, 3,04 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y el disolvente del filtrado se separó a presión reducida dando el compuesto del título como un aceite marrón (640 mg, 85 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 275 (M+1)⁺

Intermedio 66.**Ácido [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acético**

5 A una solución de [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetato de etilo (Intermedio 65; 640 mg, 2,33 mmol) en THF (20 ml) se le añadió agua (20 ml) e hidróxido de litio (391 mg, 9,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó a presión reducida y la fase acuosa se acidificó hasta pH ácido y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido rojo (550 mg, 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 247 (M+1)⁺

Intermedio 67.

15 **Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo**

20 El compuesto del título se obtuvo (400 mg, 64 %) a partir de ácido [2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acético (Intermedio 66; 230 mg, 0,93 mmol), hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metil[2-(metilamino)etil]amino)ciclohexilo (Intermedio 36; 376 mg, 0,92 mmol), HBTU (350 mg, 0,92 mmol) y DIEA (0,64 ml, 3,69 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 51 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/hexano (100/0 a 0/100).

25 LRMS (m/z): 638 (M+1)⁺

Compuesto intermedio 68.

30 **Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo**

35 Se obtuvo como un aceite (390 mg, 90 %) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[2-cloro-4-(hidroximetil)-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 67; 400 mg, 0,63 mmol) y óxido de manganeso (545 mg, 6,27 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Intermedio 31 y el producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 636 (M+1)⁺

Intermedio 69.

40 **Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-(((2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo**

45 Se obtuvo como una espuma (306 mg, 52 %) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[2-cloro-4-formil-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 68; 390 mg, 0,61 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931; 226 mg, 0,68 mmol), DIEA (139 µl, 0,8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (390 mg, 1,84 mmol) siguiendo el procedimiento como se ha descrito para el Intermedio 10 y el producto en bruto obtenido se purificó sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo/metanol (100/0 a 0/100).

50 LRMS (m/z): 954 (M+1)⁺

EJEMPLO 10.

55 **Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[2-cloro-4-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro**

60 Se obtuvo como un sólido blanco (170 mg, 64 %) a partir de hidroxidi-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[[4-(((2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-cloro-5-metoxifenoxi]acetil](metil)amino]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 69; 300 mg, 0,31 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (205 µl, 1,26 mmol) siguiendo el procedimiento experimental como se ha descrito para el Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 840 (M+1)⁺

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,12 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11-7,01 (m, 3H), 7,01 - 6,86 (m, 3H), 6,63 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,73 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 3,69 (s a, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,85 (s a, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,45 (s a,

2H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,35-1,3 (m, 4H), 1,25 - 1,02 (m, 4H).

Intermedio 70.

5 **2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído**

Se obtuvo como un sólido blanco (240 mg con 97 % de pureza por HPLC, 99 % de rendimiento) a partir de 6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol (302 mg, 1,31 mmol), bromuro de metilmagnesio (0,48 ml de una solución 3M en Et₂O, 1,44 mmol), *tert*-butil litio (3,0 ml de una solución 1,7 M en hexano, 5,10 mmol) y DMF (0,6 ml, 7,7 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 16 de la patente WO02/50070.

LRMS (m/z): 180 (M+1)⁺.

15 **Intermedio 71.**

3-(3-Hidroxipropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído

2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído (120 mg, 0,67 mmol), 3-bromopropan-1-ol (85 µl, 0,94 mmol), carbonato de potasio (278 mg, 2,01 mmol) y yoduro de potasio (55 mg, 0,33 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla total se calentó a 65 °C durante 48 h. Después, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con acetonitrilo y el filtrado resultante se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un sólido (204 mg con 77 % de pureza por HPLC, 99 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 238 (M+1)⁺.

25

Intermedio 72.

Metanosulfonato de 3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)propilo

30 A una solución de 3-(3-hidroxipropil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-carbaldehído (Intermedio 71, 158 mg, 0,67 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió Et₃N (0,11 ml, 0,80 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta solución, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (57 µl, 0,74 mmol) y la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 90 min. Se añadieron CH₂Cl₂ y una solución acuosa al 4 % de bicarbonato de sodio (10 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 min. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (243 mg, 99 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

35

LRMS (m/z): 316 (M+1)⁺.

40 **Intermedio 73.**

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)propil](metil)amino]ciclohexilo

45 A una solución de metanosulfonato de 3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)propilo (Intermedio 72, 210 mg, 0,67 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5, 234 mg, 0,67 mmol), yoduro de sodio (250 mg, 1,67 mmol) y DIEA (174 µl, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, el residuo sólido se volvió a suspender en una mezcla de CH₂Cl₂/Hexano (20 ml de una mezcla 1/1) y la suspensión se filtró a través de Celite®. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo pardusco resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂/EtOH (gradiente de 0 a 10 % de EtOH) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (231 mg, 55 % de rendimiento (90 % de pureza por HPLC)).

50

LRMS (m/z): 571 (M+1)⁺.

55

Intermedio 74.

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

60

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (2104 mg, 59 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 73, 230 mg, 0,40 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 148 mg, 0,44 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg, 1,27 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de

65

CHCl₃:EtOH (de 0 a 50 % de EtOH).

LRMS (m/z): 890 (M+1)⁺.

5 EJEMPLO 11.

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H-il)propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

10 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (149 mg, 81 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino]metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 74, 200 mg, 0,22 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (150 µl, 0,92 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

15 LRMS (m/z): 775 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,11 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (dt, *J* = 3,8, 1,9 Hz, 1H), 7,31 (dt, *J* = 18,2, 9,1 Hz, 2H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 7,00 - 6,94 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 3,93 (s a, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,72 (dd, *J* = 15,0, 7,1 Hz, 4H), 1,37 (dd, *J* = 19,6, 10,5 Hz, 4H).

20

Intermedio 75.

4-Amino-3-hidroxibenzoato de metilo

25 Se añadió gota a gota ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico (5,0 g, 32,6 mmol) a una solución a 0 °C de un HCl 1,25 M en MeOH(100 ml) y MeOH (100 ml). Después de 5 min tras terminar la adición la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La vigilancia de la reacción por HPLC mostró que persistía material de partida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad obteniendo el compuesto del título (5,37 g, 97 % de rendimiento) como un sólido cristalino.

30

LRMS (m/z): 168 (M+1)⁺.

35

Intermedio 76.

2-Oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carboxilato de metilo

40 A una solución de 4-amino-3-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 75, 1,06 g, 6,34 mmol) en THF (13,5 ml) se le añadió carbonil diimidazol (1,88 g, 11,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 1 día. Después de ese tiempo, el disolvente se separó y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y una solución acuosa 1N de HCl. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 1N de HCl (2x) y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (870 mg con 79 % de pureza, 56 % de rendimiento). El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45

LRMS (m/z): 194 (M+1)⁺.

50 Intermedio 77.

6-(Hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

55 A una solución de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carboxilato de metilo (865 mg con 79 % de pureza, 3,51 mmol) en THF (15 ml) se añadió, en atmósfera de argón y a 0 °C, hidruro de litio y aluminio (400 mg, 10,5 mmol) en porciones para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de la última adición, la suspensión densa se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Después, se añadió agua (0,4 ml) gota a gota seguido de la adición de hidróxido de sodio 4N (0,4 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla se filtró y el residuo sólido se lavó con EtOH. La fase etanólica se concentró hasta sequedad. El sólido marrón obtenido se purificó por cromatografía en fase inversa en columna sobre gel de sílice modificada C18 eluyendo con agua:MeOH (de 0 a 100 % de MeOH) para dar una fracción pura del compuesto del título (148 mg, 26 % de rendimiento).

60

LRMS (m/z): 166 (M+1)⁺.

65

Intermedio 78.**6-([*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)metil)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona**

5 A una solución de 6-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (Intermedio 77, 330 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió imidazol (203 mg, 2,98 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota *tert*-butilclorodifenilsilano (0,52 ml, 2,0 mmol). Al terminar la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 16 horas. Se añadieron agua y CH₂Cl₂ (40 ml de cada) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos resultantes se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite marrón obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con Hexano:Et₂O (de 0 a 100 % de Et₂O) para dar el compuesto del título como un sólido beige (437 mg, 54 % de rendimiento).

15 LRMS (m/z): 404 (M+1)⁺.

Intermedio 79.**6-([*tert*-Butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-(2-hidroxi)etil)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona**

20 A una solución de 6-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (Intermedio 78, 218 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron carbonato de potasio (232 mg, 1,68 mmol) y 2-bromoetanol (60 µl, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se puso en un recipiente hermético a 120 °C a lo largo de un periodo de 4 horas. Se añadió CH₂Cl₂ a la mezcla y los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con CH₂Cl₂. El filtrado resultante se lavó con agua y salmuera y la fase orgánica se filtró a través de una membrana de separación de fases para separar el agua residual. El aceite bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando Hexano:Et₂O como eluyente (de 0 a 100 % de Et₂O) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (107 mg, 44 % de rendimiento).

30 LRMS (m/z): 448 (M+1)⁺.

Intermedio 80.**Metanosulfonato de 2-[6-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]etil**

35 Se obtuvo como un aceite incoloro (139 mg con 90 % de pureza por HPLC, 99 % de rendimiento) a partir de 6-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-(2-hidroxi)etil)-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (Intermedio 79, 107 mg, 0,24 mmol), Et₃N (50 µl, 0,34 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (26 µl, 0,34 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 72. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 LRMS (m/z): 526 (M+1)⁺.

Intermedio 81.**45 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[6-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo**

50 Se obtuvo como un sólido (92 mg con el 88 % de pureza por HPLC, 44 % de rendimiento) a partir de metanosulfonato de 2-[6-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]etil (Intermedio 80, 139 mg, 0,24 mmol), acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo hidroxi(di-2-tienilo) (Intermedio 5, 95 mg, 0,27 mmol), yoduro de sodio (75 mg, 0,50 mmol) y DIEA (65 µl, 0,37 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 73. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con Hexano:Et₂O (de 0 a 100 % de Et₂O).

55 LRMS (m/z): 781 (M+1)⁺.

Intermedio 82.**60 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[6-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo**

65 A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[6-([*tert*-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 81, 92 mg con 88 % de pureza por HPLC, 0,10 mmol) en THF (1 ml) se le añadió trihidrofluoruro de trietilamina (55 µl, 0,342 mmol) y la solución final se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y CHCl₃ y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una

membrana de separación de fases y concentraron a presión reducida. El residuo sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:EtOH (de 0 a 10 % EtOH) para dar el compuesto del título como una espuma incolora (40 mg, 70 % de rendimiento).

5 LRMS (m/z): 543 (M+1)⁺.

Compuesto intermedio 83.

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)etil](metil)amino]ciclohexilo

10 A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-(6-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 82, 40 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió el reactivo peryodano de Dess-Martin (45 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min. Se añadieron soluciones acuosas saturadas de bicarbonato de sodio y tiosulfato de sodio (0,5 ml de cada) y se mantuvo la agitación durante 10 min más. Se
15 separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una membrana de separación de fases y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (63 mg con 60 % de pureza por HPLC, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El aceite bruto se usó tal cual sin ninguna purificación adicional.

20 LRMS (m/z): 541 (M+1)⁺.

Intermedio 84.

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[6-(((2*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)etil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido amarillo (44 mg con una pureza de 81 % por HPLC, 59 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 83, 63 mg con una pureza de 60 % por HPLC, 0,07 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-silil]oxi)etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 32 mg, 0,10 mmol) DIEA (21 µl, 0,12 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (107 mg, 0,50 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:EtOH (de 0 a 50 % de EtOH).

35 LRMS (m/z): 859 (M+1)⁺.

EJEMPLO 12.

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[6-(((2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)etil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (29 mg, 72 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-[6-(((2*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)-metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)etil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 84, 44 mg, 0,05 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (40 µl, 0,25 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 745 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,13 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,36 (s a, 2H), 7,23 (s a, 2H), 7,05 (s a, 3H), 7,01 - 6,85 (m, 3H), 6,48 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 5,14 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,70 (d, *J* = 16,0 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s a, 2H), 1,91 (s a, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,49 (s a, 2H), 1,41 - 1,13 (m, 3H).

Intermedio 85.

3-(4-Hidroxibutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

Se obtuvo como un sólido (120 mg con una pureza de 76 % por HPLC, 35 % de rendimiento) a partir de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 7, 180 mg, 1,10 mmol), 4-bromobutan-1-ol (255 mg, 1,67 mmol), carbonato de potasio (460 mg, 3,33 mmol) y yoduro de potasio (92 mg, 0,55 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio 71. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:EtOH (de 0 a 5 % de EtOH).

Intermedio 86.**Metanosulfonato de 4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butilo**

5 Se obtuvo como un aceite incoloro (153 mg con 80 % de pureza por HPLC, 99 % de rendimiento) a partir de 3-(4-hidroxibutil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 85, 120 mg con el 76 % de pureza por HPLC, 0,39 mmol), Et₃N (145 µl, 1,05 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (64 µl, 0,83 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 72. El producto en bruto se usó en la siguiente

10

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

Intermedio 87.**15 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butil](metil)amino]ciclohexilo**

Se obtuvo como un sólido (93 mg, 42 % de rendimiento) a partir de metanosulfonato de 4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butilo (Intermedio 86, 121 mg, 0,39 mmol), hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5, 137 mg, 0,39 mmol), yoduro de sodio (145 mg, 0,97 mmol) y DIEA (105 µl, 0,58 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 73. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH (de 0 a 100 % de MeOH).

20

LRMS (m/z): 569 (M+1)⁺.

25 Intermedio 88.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[4-[6-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo**

30 Se obtuvo como un sólido (80 mg con 62 % de pureza por HPLC, 35 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[4-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 87, 90 mg, 0,16 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[terc-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 69 mg, 0,17 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (135 mg, 0,64 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:EtOH (de 0 a 50 % de EtOH).

35

LRMS (m/z): 887 (M+1)⁺.

40 EJEMPLO 13.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro**

45 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (44 mg, 98 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[4-[6-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 88, 79 mg con 62 % de pureza por HPLC, 0,06 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (40 µl, 0,25 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

50

LRMS (m/z): 773 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 3H), 7,18 - 7,03 (m, 3H), 6,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,29 - 5,18 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,97 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,54 (d, J = 7,1 Hz, 4H), 2,28 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,08 (s a, 2H), 1,85 (s a, 4H), 1,66 - 1,40 (m, 4H).

55

Intermedio 89.**60 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil]amino)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

Se obtuvo como un sólido (56 mg con 71 % de pureza por HPLC, 56 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-(5-formil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 16, 46 mg, 0,08 mmol), acetato de N-[5-[(R)-2-amino-1-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-2-hidroxifenil]formamida (preparado de acuerdo con la preparación del Ejemplo 3 del documento WO2007127297, 33 mg, 0,09 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (605 mg, 0,28 mmol) siguiendo el procedimiento experimental

65

descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:EtOH (de 0 a 50 % de EtOH).

LRMS (m/z): 848 (M+1)⁺.

EJEMPLO 14.

Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{5-[(*(2R)*-2-[3-(acetilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il}propil)(metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(3-{5-[(*(2R)*-2-[[*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi]-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil]amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-bencimidazol-1-il}propil)(metil)amino]ciclohexilo (56 mg con 71 % de pureza por HPLC, 0,05 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (30 µl, 0,19 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 734 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,53 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,22 (s a, 2H), 7,09 - 6,71 (m, 6H), 4,65 (s a, 1H), 4,54 (s a, 1H), 3,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,40-2,3 (m, 3H), 2,07 (s a, 4H), 1,87 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 1,67 (s a, 4H), 1,32 b(s, 4H).

Intermedio 90.

3-(3-Hidroxi)propil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

Se obtuvo como un sólido (191 mg con el 85 % de pureza por HPLC, 49 % de rendimiento) a partir de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 7, 245 mg, 1,50 mmol), 3-bromopropan-1-ol (190 µl, 2,11 mmol), carbonato de potasio (620 mg, 4,50 mmol) y yoduro de potasio (125 mg, 0,75 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 71. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:EtOH (de 0 a 10 % de EtOH).

LRMS (m/z): 222 (M+1)⁺.

Intermedio 91.

Metanosulfonato de 3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)propilo

Se obtuvo como un aceite incoloro (297 mg con 86 % de pureza por HPLC, 99 % de rendimiento) a partir de 3-(3-hidroxi)propil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 90, 190 mg con 85 % de pureza por HPLC, 0,85 mmol), Et₃N (145 µl, 1,05 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (75 µl, 0,97 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 72. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 300 (M+1)⁺.

Intermedio 92.

9-Metil-9*H*-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)propil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido (298 mg, 54 % de rendimiento) a partir de metanosulfonato de 3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)propilo (Intermedio 91, 297 mg, 0,99 mmol), 9-metil-9*H*-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (preparado de acuerdo con la preparación del Intermedio 162 a partir del documento WO2011141180, 349 mg, 0,99 mmol), yoduro de sodio (372 mg, 2,48 mmol) y DIEA (260 µl, 1,49 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 73. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:EtOH (de 0 a 100 % de EtOH).

LRMS (m/z): 555 (M+1)⁺.

Intermedio 93.

9-Metil-9*H*-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-[6-[(*(2R)*-2-[[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido (110 mg, 44 % de rendimiento) a partir de 9-metil-9*H*-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-(6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 92, 160 mg, 0,29 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (preparado de acuerdo con la

preparación 8 de US20060035931, 135 mg, 0,34 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0,94 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de $\text{CHCl}_3:\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (40/4/0,2) (de 0 a 100 % de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (40/4/0,2)).

LRMS (m/z): 874 (M+1)⁺.

EJEMPLO 15.

9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-[6-[[{(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-[6-[[{(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 93, 110 mg, 0,13 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (80 μl , 0,50 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 759 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,13 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (s a, 4H), 7,1-7,02(m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,55 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,72 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,38 (dd, $J = 20,3, 14,1$ Hz, 2H), 2,27 (s a, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,71 (d, $J = 16,8$ Hz, 4H), 1,55 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 1,27 (dd, $J = 29,5, 17,5$ Hz, 2H), 1,03 (s a, 2H).

Intermedio 94.

9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-[6-[[{(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido (87 mg, 42 % de rendimiento) a partir de 9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-[6-formil-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 92, 135 mg, 0,24 mmol), acetato de *N*-[5-[(*R*)-2-amino-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]-2-hidroxifenil]formamida (preparado de acuerdo con la preparación del Ejemplo 3 a partir del documento WO2007127297, 83 mg, 0,27 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (360 mg, 1,70 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de $\text{CHCl}_3:\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (40/4/0,2) (de 0 a 100 % de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (40/4/0,2)).

LRMS (m/z): 850 (M+1)⁺.

EJEMPLO 16.

9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-[6-[[{(2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido a partir de 9-metil-9H-xanteno-9-carboxilato de *trans*-4-[[3-[6-[[{(2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)-sili]oxi]-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]etil]amino]metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 94, 87 mg, 0,10 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (66 μl , 0,41 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 735 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 2H), 7,19 (s a, 3H), 7,16 - 7,07 (m, 4H), 6,86 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 16,4, 8,6$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 16,7, 9,6$ Hz, 2H), 2,61 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,39 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,25 (s a, 4H), 2,08 (s a, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,55 (s a, 2H), 1,25 (s a, 4H), 1,12 - 0,95 (m, 4H).

Intermedio 95.

4-[(3-Hidroxipropil)amino]-3-nitrobenzonitrilo

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzonitrilo (10 g, 0,06 mol) en THF (50 ml) se le añadió en porciones, a través de una jeringa, 3-aminopropanol (5 ml, 0,07 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora de reacción, la mezcla bruta se evaporó hasta sequedad y se añadió AcOEt (300 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (250 ml de una solución acuosa al 4 %) y la fase acuosa se extrajo además con AcOEt (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (13,4 g, 99 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 222 (M+1)⁺.

Intermedio 96.

5 **3-Amino-4-[(3-hidroxi)propil]amino]benzonitrilo**

10 A una suspensión de 4-[(3-hidroxi)propil]amino]-3-nitrobenzonitrilo (Intermedio 95, 13,4 g, 0,06 mol) en EtOH (500 ml) se le añadió, en atmósfera de argón, paladio sobre carbono (350 mg, 3,3 mmol de Pd al 10 %/C) y la mezcla se desgasificó. Después, se añadió H₂ hasta que se alcanzó una presión interna de 0,14 MPa (20 psi), y la suspensión final se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El producto en bruto se filtró a través de un filtro Whatmann de microfibra de vidrio y el disolvente se separó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido parduzco (11,5 g, 95 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 LRMS (m/z): 192 (M+1)⁺.

Intermedio 97.

1-(3-Hidroxi)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo

20 A una solución vigorosamente agitada de 3-amino-4-[(3-hidroxi)propil]amino]benzonitrilo (Intermedio 96, 11,5 g, 0,06 mol) en HCl acuoso (105 ml de una solución de HCl 5N) se le añadió gota a gota una solución 0 °C de nitrato de sodio (6,2 g, 0,09 mol) en agua (47 ml). Después de 3,5 horas de agitación vigorosa a 0 °C, se añadió agua (200 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera, y la fase orgánica resultante se evaporó hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido pardusco (10,8 g, 86 %) que se usó sin purificación adicional.

25 LRMS (m/z): 203 (M+1)⁺.

Intermedio 98.

30 **1-(3-Hidroxi)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído**

35 A una solución de 1-(3-hidroxi)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonitrilo (Intermedio 97, 9,6 g, 47,5 mmol) en ácido fórmico acuoso (106 ml de una solución al 75 % en agua) se le añadió aleación de Níquel-Aluminio (10,6 g, 0,12 mol). La mezcla se agitó durante una noche a 75 °C. Los sólidos se separaron por filtración a través de Celite® y el disolvente se separó a presión reducida. El producto en bruto obtenido se trató con MeOH (415 ml) y se añadió carbonato de potasio (49 g, 0,35 mol). Después de 1 h la solución se acidificó con HCl 2N hasta pH neutro y el MeOH se evaporó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml) y la fase orgánica resultante se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó y evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (6,05 g, 60 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 LRMS (m/z): 206 (M+1)⁺.

Intermedio 99.

45 **Metanosulfonato de 3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propilo**

50 Se obtuvo como un aceite incoloro (701 mg, 99 % de rendimiento) a partir de 1-(3-hidroxi)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbaldehído (Intermedio 98, 500 mg, 2,44 mmol), Et₃N (0,41 ml, 2,96 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,19 ml, 2,45 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 72. El producto en bruto obtenido se usó sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 284 (M+1)⁺.

55 **Intermedio 100.**

(2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-[[3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo

60 A una solución de (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 172 del documento WO2011/141180A1, 318 mg, 0,93 mmol) en DMF (3 ml) se añadió yoduro de sodio (355 mg, 2,37 mmol) y DIEA (0,25 ml, 1,44 mmol). A esta suspensión se le añadió una solución de metanosulfonato de 3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propilo (Intermedio 99, 380 mg, 1,17 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se sometió a evaporación hasta sequedad, el residuo sólido se re-suspendió en CHCl₃ (30 ml) y la suspensión se filtró a través de Celite®. El disolvente se separó a presión reducida y el sólido amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de

65

CH₂Cl₂/EtOH (gradiente de 0 a 100 % de EtOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (473 mg (70 % de pureza por HPLC), 68 % de rendimiento).

LRMS (m/z): 525 (M+1)⁺.

Compuesto intermedio 101.

(2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido (144 mg, 35 % de rendimiento (60 % de pureza por HPLC) a partir de (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 100, 221 mg, 0,29 mmol), acetato de 5-((1R)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 de US20060035931, 120 mg, 0,30 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (560 mg, 2,64 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:Et₂O:EtOH (de 0 a 100 % de Et₂O y después de 0 a 100 % de EtOH).

LRMS (m/z): 843 (M+1)⁺.

EJEMPLO 17.

(2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (80 mg, 92 % de rendimiento) a partir de (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 101, 144 mg con 60 % de pureza, 0,1 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (65 µl, 0,41 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 729 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,09 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 5,1, 1,2 Hz, 1H), 7,07 (s a, 2H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 6,44 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,95 (s a, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,71 (s a, 2H), 4,56 (s a, 2H), 4,06 (s a, 2H), 2,88 - 2,60 (m, 3H), 2,47 - 2,28 (m, 2H), 2,16 (s a, 2H), 2,06 (s a, 2H), 1,91 (s a, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,67 (s a, 4H), 1,5-1,39 (m, 8H).

Intermedio 102.

(2S)-Ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo

Se obtuvo como un sólido (97 mg, 47 % de rendimiento (66 % de pureza por HPLC)) a partir de (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-(5-formil-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 100, 100 mg, 0,19 mmol), 8-[(R)-2-amino-1-(*terc*-butil-dimetil-silanoxi)-etil-5-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (preparada de acuerdo con el Intermedio 65 a partir del documento WO2008149110, 60 mg, 0,16 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (209 mg, 0,99 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH (de 0 a 50 % de EtOH).

LRMS (m/z): 848 (M+1)⁺.

EJEMPLO 18.

(2S)-Ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (47 mg, 81 % de rendimiento) a partir de (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 102, 97 mg con 66 % de pureza, 0,08 mmol), y trihidrofluoruro de trietilamina (50 µl, 0,31 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 729 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9,99 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, J = 4,9

Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,93 (s a, 1H), 4,71 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 4,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,98 (s a, 2H), 2,77 - 2,53 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,10 (s a, 2H), 2,02 (s a, 4H), 1,97 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,15 (m, 8H), 1,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H).

5 **Intermedio 103.**

3-(3-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]propil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído

10 A una solución de 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 7, 300 mg, 1,84 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron carbonato de potasio (633 mg, 4,58 mmol) y (3-bromopropoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,47 ml, 2,03 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 75 °C. Tras la desaparición completa del material de partida (aprox. 16 horas), el disolvente se separó a presión reducida y el residuo sólido se trató con CH₂Cl₂ y se agitó durante 5 min. La suspensión se filtró a través de Celite® y el residuo sólido se lavó con una cantidad adicional de CH₂Cl₂. El filtrado se concentró hasta sequedad y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con Hexano:Et₂O (de 0 a 32 % de Et₂O) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (550 mg, 89 % de rendimiento).

LRMS (m/z): 336 (M+1)⁺.

20 **Intermedio 104.**

3-(3-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]propil)-6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

25 Una solución de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (1,2 g, 3,5 mmol) en THF (7 ml) se trató, en atmósfera de argón y a 0 °C, con hexametildisilaziduro de litio (3,5 ml de una solución 1M en tolueno, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Después, una solución de 3-(3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (Intermedio 103, 468 mg, 1,4 mmol) en THF (4 ml) se añadió y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y AcOEt (30 ml de cada) y se mantuvo la agitación durante 5 min. Se añadió agua (10 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 40 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera (60 ml de cada), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con Hexano:Et₂O (de 0 a 100 % de Et₂O) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (432 mg de una mezcla *E:Z* 1:1, 85 % de rendimiento).

35 LRMS (m/z): 364 (M+1)⁺.

Intermedio 105.

3-(3-Hidroxipropil)-6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

40 A una solución de TBAF (1,15 ml de una solución 1M en THF, 1,15 mmol) se añadió AcOH glacial gota a gota (0,2 ml) y la mezcla final se le añadió a una solución de 3-(3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propil)-6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (Intermedio 104, 378 mg, 1,04 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a la temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), agua (10 ml) y Et₂O (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo además con Et₂O (4 x 30 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con Hexano:Et₂O (de 0 a 100 % de Et₂O) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (228 mg de una mezcla *E:Z* 1:1, 88 % de rendimiento).

50 LRMS (m/z): 250 (M+1)⁺.

Intermedio 106.

Metanosulfonato de 3-[6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propilo

55 Se obtuvo como un aceite incoloro (356 mg de una mezcla *E:Z* 1:1 (92 % de pureza por HPLC), 98 % de rendimiento) a partir de 3-(3-hidroxipropil)-6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (Intermedio 105, 254 mg, 1,02 mmol), cloruro de metanosulfonilo (80 µl, 1,03 mmol) y Et₃N (160 µl, 1,15 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 100.

60 LRMS (m/z): 328 (M+1)⁺.

Intermedio 107.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

Se obtuvo como un aceite pardusco (500 mg de una mezcla *E/Z* 1:1 (90 % de pureza por HPLC), 86 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metilamino)ciclohexilo (Intermedio 5, 315 mg, 0,9 mmol), metanosulfonato de 3-[6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propilo (Intermedio 106, 356 mg, 1,0 mmol), yoduro de sodio (290 mg, 1,93 mmol) y DIEA (0,24 ml, 1,38 mmol). Siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 101. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂/EtOH (gradiente de 0 a 100 % de EtOH).

LRMS (m/z): 583 (M+1)⁺.

Compuesto intermedio 108.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metil{3-[2-oxo-6-(2-oxoetil)-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil}amino)ciclohexilo**

A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-[(*E/Z*)-2-metoxivinil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 107, 500 mg, 0,86 mmol) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de HCl (0,45 ml de una solución 4M en dioxano, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua y salmuera (30 ml de cada), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite pardusco (545 mg) (90 % de pureza por HPLC, 100 % de rendimiento). El producto en bruto se usó inmediatamente sin purificación adicional.

LRMS (m/z): 542 (M+18)⁺, 556 (M+32)⁺.

Intermedio 109.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(2-[[2*R*]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo**

A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-(metil{3-[2-oxo-6-(2-oxoetil)-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil}amino)ciclohexilo (Intermedio 108, 487 mg, 0,86 mmol) en dicloroetano (8 ml) se le añadió 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona acetato de (preparado de acuerdo con la preparación 8 de US20060035931, 347 mg, 0,88 mmol). La suspensión se agitó durante 10 min y se añadió ciano borohidruro de sodio (145 mg, 2,31 mmol). También se añadieron unas gotas de MeOH a la mezcla de reacción y se mantuvo la agitación durante 18 horas. Se añadieron cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se separaron las fases y el sólido insoluble resultante se dejó en el matraz. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida obteniendo un residuo sólido marrón. El sólido insoluble se disolvió en MeOH y se unió al residuo sólido y la mezcla se purificó inicialmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo:EtOH (de 0 a 100 % EtOH) seguida de cromatografía en fase inversa en columna sobre gel de sílice modificada C18 eluyendo con agua:MeOH (de 0 a 100 % MeOH) para dar el compuesto del título como un sólido amarillento (170 mg, 22 % de rendimiento).

LRMS (m/z): 888 (M+1)⁺.

EJEMPLO 19.**Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(2-[[2*R*]-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro**

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (67 mg, 85 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[3-[6-(2-[[2*R*]-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2*H*)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 109, 100 mg con 70 % de pureza, 0,08 mmol), y trihidrofluoruro de trietilamina (55 µl, 0,34 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

LRMS (m/z): 812 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 2H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 7,00 - 6,82 (m, 3H), 6,50 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,66 (s a, 2H), 3,81 (s a, 2H), 2,9-2,5 (m, 2H), 2,43 (s a, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,90 (s a, 2H), 1,79 (s a, 4H), 1,65 (s a, 4H), 1,35 (s a, 4H).

Intermedio 110.**[4-(2-Oxopropil)fenoxi]acetato de etilo**

5 1-(4-hidroxifenil)propan-2-ona (500 mg, 3,33 mmol), etil 2-bromoacetato de (0,37 ml, 3,34 mmol) y carbonato de potasio (575 mg, 4,16 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (7 ml) en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. El sólido se separó por filtración y se lavó con una cantidad adicional de acetonitrilo y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (790 mg, 100 % de rendimiento).

10

LRMS (m/z): 237 (M+1)⁺.

Compuesto intermedio 111.**15 Ácido [4-(2-oxopropil)fenoxi]acético**

A una solución de [4-(2-oxopropil)fenoxi]acetato de etilo (Intermedio 110, 786 mg, 3,33 mmol) en THF (24 ml) se añadió agua (12 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (420 mg, 10,01 mmol) y se siguió agitando durante 3,5 horas a temperatura ambiente. El THF se separó por evaporación de la mezcla de reacción y se añadió agua (25 ml). La solución se acidificó con HCl 5N hasta que se alcanzó pH 2 y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). El extracto orgánico resultante se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (392 mg, 57 % de rendimiento).

20

25 LRMS (m/z): 209 (M+1)⁺.

Intermedio 112.**30 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-{metil[2-([4-(2-oxopropil)fenoxi]acetil)amino]etil}amino)ciclohexilo**

A una solución de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[(2-aminoetil)(metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 49, 266 mg, 0,57 mmol) en DMF (9 ml) se le añadieron ácido [4-(2-oxopropil)fenoxi]acético (Intermedio 111, 131 mg, 0,63 mmol), DIEA (0,4 ml, 2,3 mmol) y HATU (430 mg, 1,13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante 18 horas. El disolvente se separó a presión reducida y se añadió agua al residuo sólido. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH (de 0 a 10 % de EtOH) para proporcionar el compuesto del título (281 mg, 85 % de rendimiento).

35

40 LRMS (m/z): 585 (M+1)⁺.

Intermedio 113.**45 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-(2-[(2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil)fenoxi]acetil)amino]etil](metil-amino)ciclohexilo**

Se obtuvo como un sólido (137 mg, 32 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-(2-oxopropil)fenoxi]acetil)amino]etil]amino)ciclohexilo (Intermedio 112, 280 mg, 0,48 mmol), acetato de 5-((1*R*)-2-amino-1-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]etil)-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-ona (preparado de acuerdo con la preparación 8 del documento US20060035931, 205 mg, 0,52 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (325 mg, 1,53 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 10 usando solo MeOH como disolvente (4 ml). El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂:EtOH (de 0 a 90 % de EtOH).

50

55 LRMS (m/z): 843 (M+1)⁺.

EJEMPLO 20.**60 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-(2-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil)fenoxi]acetil)amino]etil]amino)ciclohexilo, dihidrofluoruro**

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (967 mg, 78 % de rendimiento) a partir de hidroxi(di-2-tienil)acetato de *trans*-4-[[2-([4-(2-[(2*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)propil)fenoxi]acetil)amino]etil](metil)amino)ciclohexilo (Intermedio 113, 135 mg, 0,15 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (60 µl, 0,38 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Ejemplo 1.

65

LRMS (m/z): 812 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, cd3od) δ 8,33 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,35 (s a, 2H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 7,10 (s a, 3H), 6,99 (d, J = 23,2 Hz, 4H), 6,67 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,37 (s a, 1H), 4,83 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H), 3,59 (s a, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,27 - 2,99 (m, 5H), 2,80 - 2,59 (m, 3H), 2,06 (s a, 4H), 1,69 - 1,39 (m, 4H), 1,33 - 1,14 (m, 2H).

5

EJEMPLO 21.

(2S)-Ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]-ciclohexilo

10

Se obtuvo como una espuma incolora (8 mg, 6 % de rendimiento) a partir de (2S)-ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de *trans*-4-[[3-[5-(((2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]amino)metil)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo (Intermedio 101, 151 mg con 70 % de pureza, 0,2 mmol), 7-[[1R)-2-amino-1-hidroxietil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona, sal acetato (preparada de acuerdo con la etapa d del Ejemplo 1 de la patente WO2009/098448, 49 mg, 0,17 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg, 0,32 mmol) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la síntesis del Intermedio 113. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en fase inversa en columna sobre gel de sílice modificada C18 eluyendo con agua:MeOH (de 0 a 100 % de MeOH)

15

20

LRMS (m/z): 729 (M+1)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,91 (s a, 1H), 5,44 (s a, 2H), 4,62 (s a, 3H), 4,57 (s a, 2H), 3,87 (s a, 1H), 2,68 (s a, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (s a, 2H), 1,96 (s a, 3H), 1,78 (s a, 1H), 1,59 (s a, 2H), 1,31 (s a, 12H).

25

Ensayos biológicos

Ensayo 1: Valoraciones de la unión a los receptores adrenérgicos humanos β₁ y β₂

30

El estudio de unión a los receptores adrenérgicos humanos beta1 y beta 2 se realizó usando membranas comerciales preparadas a partir de células Sf9 en las que se sobreexpresen (Perkin Elmer). Las suspensiones de membranas (16 µg/pocillo para beta1 y 5 µg/pocillo para beta2) en tampón de ensayo (75 mM Tris/HCl con MgCl₂ 12,5 mM y EDTA 2 mM pH=7,4) se incubaron con concentraciones 0,14 o 0,6 nM de 3H-CGP12177 (Amersham) para receptores beta 1 y beta 2 respectivamente en un volumen final de 250 µl, en placas de 96 pocillos GFC Multiscreen (Millipore) previamente tratadas con tampón de ensayo que contenía 0,3 % de PEI (Sigma). Se midió la unión no específica en presencia de propanolol 1 µM. La incubación se mantuvo durante 60 minutos a temperatura ambiente y con agitación suave. Las reacciones de unión se terminaron por filtración y lavado con 2,5 volúmenes de Tris/HCl 50 mM, pH=7,4. La afinidad de cada compuesto de ensayo al receptor se determinó usando diez concentraciones diferentes por duplicado. Las CI₅₀ se calcularon usando el programa informático Activity Base de IDBS y la ecuación logarítmica de cuatro parámetros.

40

Ensayo 2: Ensayos de unión a los receptores muscarínicos humanos M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅

45

El estudio de unión a los receptores muscarínicos humanos M1, M2, M3, M4 y M5 se realizó usando membranas comerciales (Perkin Elmer) preparadas a partir de células CHO-K1. Los experimentos de unión a radioligandos se efectuaron en placas de 96 pocillos de polipropileno en un volumen total de 200 µl. Todos los reactivos se disolvieron en tampón de ensayo de unión (PBS con calcio y magnesio, SIGMA), excepto los compuestos que se disolvieron en DMSO al 100 %. La unión no específica (NSB) se midió en presencia de atropina 1 µM. Se usó [3H]-NMS como radioligando a una concentración 1 nM para M2, M3 y M5, y 0,3 nM para M1 y M4. [3H]-NMS y los antagonistas se incubaron con membranas que expresan receptores muscarínicos humanos M1, M2, M3, M4 y M5 a concentraciones de 8,1, 10, 4,9, 4,5 y 4,9 µg/pocillo, respectivamente. Después de un periodo de incubación de dos horas con sacudida suave, se transfirieron 150 µl de la mezcla de reacción a 96 placas filtrantes GF/C (Millipore), previamente tratadas con tampón de lavado (Tris 50 mM ; NaCl 100 mM; pH: 7,4), que contenía 0,05 % de PEI (Sigma) durante una hora. [3H]-NMS unida y libre se separaron por filtración rápida al vacío en un múltiple de Millipore y se lavó cuatro veces con tampón de lavado enfriado con hielo. Después de secar durante 30 min, se añadieron 30 µl de OPTIPHASE Supermix a cada pocillo se cuantificó la radiactividad usando un contador de centelleo de microplacas Microbeta.

55

La afinidad de cada compuesto de ensayo a los receptores se determinó usando diez concentraciones diferentes por duplicado. Las CI₅₀ se calcularon usando el programa informático Activity Base de IDBS y la ecuación logarítmica de cuatro parámetros.

60

Ejemplo	CI ₅₀ , nM, de unión	
	β ₂	M ₃
1	140	0,3
2	120	0,4
4	220	0,6
5	2,7	0,4
6	34	1,4
8	18	2,2
9	2,2	0,2
10	5,7	0,4
11	4,2	0,5
15	1,5	1
16	12	5,9
17	13	0,6
18	1,4	0,4
19	62	0,8
20	3,1	3,6

Composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos o mezclas de los mismos. Se pueden obtener, por ejemplo, como pastillas sólidas, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado de rocío o secado evaporativo. Para este fin, se puede usar secado por microondas o radiofrecuencia.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden los compuestos de la invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión composición farmacéutica se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o sus sales, solvatos, N-óxidos, isómeros, isótopos, polimorfos o profármacos de los mismos fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológicamente/farmacéuticamente aceptables. El propósito de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

20 Como se usa en el presente documento, un diluyente o vehículo fisiológicamente/farmacéuticamente aceptable se refiere a un vehículo o diluyente que no causa irritación significativa en un organismo y no abroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

25 Un excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar más aún la administración de un compuesto.

30 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más de otros agentes terapéuticos tales como los descritos aquí previamente para uso en el tratamiento de estado patológico o enfermedad asociada con ambas actividades agonista de receptores β₂ adrenérgicos y antagonista de receptores muscarínicos.

35 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con ambas actividades agonista del receptor β₂ adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico, en particular en las que la enfermedad o estado patológico se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica.

40 La invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con ambas actividades agonista del receptor β₂ adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico, en particular en las que la enfermedad o estado patológico se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardiaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) o uno de sus sales, solvatos, N-óxidos o derivados deuterados farmacéuticamente aceptables en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El principio activo puede comprender del 0,001 % al 99 % en peso, preferentemente del 0,01 % al 90 % en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si la dilución se ha hecho antes de la aplicación. Preferentemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, inhalación, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la invención y los métodos para su preparación serán claramente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa., 2001.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos per se y los excipientes que se usan realmente dependen, entre otros, del procedimiento deseado de administración de las composiciones. Ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Se pueden encontrar vehículos adecuados adicionales para formulaciones de los compuestos de la presente invención en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pa., 2001. o en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ª ed., editado por Pharmaceutical Press y American Pharmacists Association, 2009.

i) Administración oral

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente (administración peroral; **per os** (en latín)). La administración oral implica tragar, de manera que el compuesto se absorbe en el intestino y suministrado al hígado a través de la circulación portal (primera etapa del metabolismo hepático) y finalmente entra en el tracto gastrointestinal (GI).

Las composiciones para administración oral pueden tener forma de comprimidos, comprimidos de liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, polvo seco para inhalación o preparaciones líquidas, tales como mezclas, soluciones, elixires, jarabes o suspensiones, todas ellas conteniendo el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden hacer por métodos bien conocidos en la técnica. El principio activo puede presentarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

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

Un comprimido o tableta puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluente, tal como un polvo o un granulado, mezclarlo opcionalmente con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o dispersante.

Las tabletas pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo contenido en ellos.

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

Generalmente se usan aglutinantes para conferir propiedades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, azúcares, polietilenglicol, gomas sintéticas y naturales,

5 polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato dibásico de calcio dihidratado. Opcionalmente, los comprimidos también pueden incluir agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes para facilitar el deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos típicamente están en cantidades del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los agentes que facilitan el deslizamiento típicamente representan del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

10 Generalmente los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido. Otros ingredientes convencionales incluyen anti-oxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y enmascaradores del sabor.

15 Comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente el 80 % en peso de fármaco, de aproximadamente el 10 % el peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante. Las mezclas para comprimidos se pueden prensar directamente o con rodillo para formar comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas para comprimidos, alternativamente, se pueden granular en estado húmedo, seco o reblandecido, o la masa reblandecida se puede hacer solidificar, o se pueden extrusionar antes de comprimir. La formulación final puede incluir una o más capas y se puede revestir o no con una cubierta; o encapsularla.

25 La formulación de comprimidos se discute con más detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1 ", por Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980.

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

35 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para ser liberadas de forma inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada.

40 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o de suspensión. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal u otro derivado soluble del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo de la invención, insoluble, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por reconstitución de un sólido, por ejemplo en un sobre.

ii) Administración a través de la mucosa oral

50 Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de las mucosas orales. Dentro de la cavidad mucosa oral, el suministro de fármacos se clasifica en tres categorías: (a) suministro sublingual, que es el suministro sistémico de fármacos a través de las membranas mucosas que revisten el suelo de la boca, (b) suministro bucal, que es la administración del fármaco a través de las membranas mucosas que revisten los carrillos (mucosa bucal), y (c) suministro local, que es el suministro de fármaco en la cavidad oral.

55 Los productos farmacéuticos para ser administrados a través de las mucosas orales se pueden diseñar en forma de caramelos sólidos y comprimidos que se disolvieron en la boca, mucoadhesivos, que se formulan con uno o más polímeros mucoadhesivos (bioadhesivos) (tales como hidroxí propil celulosa, polivinil pirrolidona, carboximetil celulosa sódica, hidroxí propil metil celulosa, hidroxí etil celulosa, alcohol polivinílico, poliisobutileno o poliisopreno); e intensificadores de la penetración a través de la mucosa (tales como butanol, ácido butírico, propranolol, laurilsulfato sódico y otros)

iii) Administración inhalada

65 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de

5 polvo seco o como un pulverizador de aerosol a partir de un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que hace uso de la electrohidrodinámica para producir una nebulización fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

10 Las composiciones en forma de polvo seco para administración al pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en forma de cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, hoja de aluminio laminada, para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen generalmente una mezcla en polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base en polvo adecuada (sustancia vehículo), tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 0,0001-10 mg, más preferentemente 0,001-2 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, el(los) principio(s) activo(s) pueden no contener excipientes.

15 El envasado de la formulación puede ser adecuado para administración en dosis unitaria o multidosis. En el caso de administración multidosis, la formulación puede ser dosificada previamente o en el momento de su uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: (a) dosis única, (b) unidosis múltiple y (c) dispositivos multidosis.

20 Para inhaladores del primer tipo, las dosis únicas son pesadas por el fabricante en pequeños envases, que son cápsulas de gelatina principalmente duras. Debe tomarse una cápsula de una caja o envase separado e insertarse en un receptáculo del inhalador. A continuación, debe abrirse y perforarse la cápsula con agujas o cuchillas cortantes con el fin de dejar que parte de la corriente de aire inspirada pase por la cápsula arrastrando el polvo o descargando el polvo de la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, debe retirarse de nuevo la cápsula vacía del inhalador. Normalmente, es necesario realizar el desmontaje del inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede resultar difícil y engorrosa para algunos pacientes.

30 Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina duras para inhalación de polvos son: (a) mala protección frente a la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas hayan sido expuestas previamente a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o hendiduras y (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Además, para algunos inhaladores con cápsula, se ha detectado una expulsión incompleta (por ejemplo, Nielsen et al, 1997).

35 Algunos inhaladores con cápsula tienen una recámara desde la que pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara receptora, donde tiene lugar la perforación y el vaciado, como se ha descrito en la patente internacional WO 92/03175. Otros inhaladores con cápsula han sustituido las recámaras por cámaras de cápsulas que pueden estar conectadas con el conducto de aire para descarga de la dosis (por ejemplo, los documentos WO 91/02558 y GB 2242134). Comprenden el tipo de inhaladores de unidosis múltiples junto con inhaladores con blísteres, que tienen en un disco o en una tira un número limitado de unidosis para su suministro.

40 Los inhaladores con blísteres proporcionan al medicamento mejor protección frente a la humedad que los inhaladores con cápsula. El acceso al polvo se obtiene perforando la cubierta así como la hoja del blíster o despegando la hoja de cubierta. Cuando se usa una tira de blísteres en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero el inconveniente para el paciente es sustituir las tiras vacías. Por consiguiente, dichos dispositivos son con frecuencia desechables incluyendo el sistema de dosis y el mecanismo usado para transportar los blísteres y abrir las cavidades.

50 Los inhaladores multidosis no contienen cantidades dosificadas previamente de la formulación en polvo. Constan de un envase relativamente grande y un principio de medida de la dosis que puede ser accionado por el paciente. El envase contiene múltiples dosis que se aíslan individualmente de la totalidad del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos elementos para medir la dosis, que incluyen membranas rotatorias (por ejemplo, la patente EP 0069715) o discos (por ejemplo, las patentes GB 2041763; la patente europea EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros rotatorios (por ejemplo, las patentes EP 0166294; GB 2165159 y el documento WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que deben ser rellenadas con polvo desde el envase. Otros dispositivos multidosis contienen placas deslizantes para medida (por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos 5201308 y WO 97/00703) o émbolos medidores con un receptáculo local o circunferencial para desplazar cierto volumen de polvo del envase a una cámara suministradora o un conducto de aire (por ejemplo, los documentos de patente EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928), o placas deslizantes para medida, tal como el Genuair® (anteriormente conocido como Novolizer SD2FL), que se describe en las siguientes solicitudes de patente n.º: WO97/000703, WO03/000325 y WO2006/008027.

65 La medida reproducible de la dosis es una de las principales preocupaciones para los dispositivos inhaladores multidosis.

La formulación en polvo tiene que presentar propiedades de flujo buenas y estables, ya que el llenado de las copas o cavidades dosificadoras está influenciado principalmente por la fuerza de la gravedad.

5 Para inhaladores de dosis única y unidosis múltiples recargados, la exactitud y reproducibilidad de la medida de la dosis puede ser garantizada por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores multidosis, pueden contener un número de dosis mucho mayor, mientras que el número de manipulaciones para preparar una dosis es generalmente menor.

10 Debido a que la corriente de aire inspirada en los dispositivos multidosis está con frecuencia en línea recta por la cavidad de medición de la dosis y debido a que los sistemas de medida de la dosis de los inhaladores multidosis, que son macizos y rígidos, no pueden ser agitados por la corriente de aire inspirada, la masa en polvo durante la descarga es arrastrada simplemente desde la cavidad y casi no se produce desaglomeración.

15 Por consiguiente, son necesarios medios de disgregación separados. Sin embargo, en la práctica, no forman siempre parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos multidosis, deben minimizarse la adherencia del polvo a las paredes internas de los conductos de aire y los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas piezas, sin que afecte a las dosis residuales en el dispositivo. Algunos inhaladores multidosis tienen envases de fármaco desechables que se pueden reponer después haber tomado el número prescrito de dosis (p.ej. WO 97/000703). Para dichos inhaladores multidosis semipermanentes con envases para el fármaco desechables, son incluso más estrictos los requisitos para evitar la acumulación del fármaco.

20 Además de las aplicaciones por inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención pueden administrarse en aerosoles que funcionan con gases propulsores o los llamados atomizadores, por medio de los cuales las soluciones de las sustancias farmacológicamente activas pueden ser pulverizadas a alta presión para formar una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que puede ser completamente prescindible el uso de gases propulsores. Tal atomizador es el respimat® que se describe, por ejemplo, en las solicitudes de patentes PCT n.º. WO 91/14468 y WO 97/12687, haciéndose aquí referencia al contenido de las mismas.

25 Las composiciones para pulverización para administración al pulmón por inhalación pueden formularse, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o en forma de aerosoles suministrados por envases a presión, tal como un inhalador con la dosis dosificada, con la ayuda de un gas propulsor licuado adecuado. Las composiciones para aerosol adecuadas para inhalación pueden ser bien una suspensión o una solución y contienen generalmente el(los) principio(s) activo(s) y un gas propulsor adecuado, tal como un hidrocarburo fluorado o clorofluorado que contiene hidrógeno o sus mezclas, particularmente hidrofluoroalcanos, por ejemplo diclorodifluorometano, trichlorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-*n*-propano o una de sus mezclas. También pueden usarse como gases propulsores el dióxido de carbono u otros gases adecuados.

30 La composición de aerosol puede estar libre de excipientes u opcionalmente puede contener excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica, tales como tensioactivos, (p.ej. ácido oleico o lecitina) y codisolventes, (p.ej. etanol). Las formulaciones presurizadas estarán contenidas generalmente en un bote (por ejemplo, un bote de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo, una válvula dosificadora) y provisto de un accionador con una boquilla.

35 40 Los medicamentos para administración por inhalación poseen deseablemente un tamaño de partícula controlado. El tamaño óptimo de las partículas para su inhalación en el sistema bronquial es habitualmente 1-10µm, preferentemente 2-5µm. Las partículas que tienen un tamaño superior a 20µm generalmente son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, puede reducirse el tamaño de las partículas del principio activo recién producido por medios convencionales, por ejemplo por micronización. Puede separarse la fracción deseada por clasificación o tamización con aire. Preferentemente, las partículas serán cristalinas.

45 50 Consequir una alta capacidad de reproducción de la dosis con polvos micronizados es difícil debido a su mala fluidez y a su extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones en polvo seco, las partículas deben ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando son descargadas en el tracto respiratorio. Así, se emplea generalmente un excipiente tal como lactosa o glucosa. En la presente invención el tamaño de partículas del excipiente será generalmente mucho mayor que el del medicamento inhalado. Cuando el excipiente es lactosa estará presente típicamente en forma de lactosa molida, preferentemente monohidrato de alfa lactosa cristalina.

55 60 Las composiciones para aerosol presurizadas se introducirán generalmente en botes provistos de una válvula, especialmente una válvula dosificadora. Los botes pueden estar revestidos opcionalmente con un material plástico, por ejemplo un polímero fluorocarbonado, como ha sido descrito en el documento WO 96/32150. Los botes estarán provistos de un accionador adaptado a la administración bucal.

65

iv) Administración a través de la mucosa nasal

Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de la mucosa nasal. Las composiciones típicas para administración a través de la mucosa nasal se aplican típicamente por medio de una bomba pulverizadora atomizadora, dosificadora, y están en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificantes de la tonicidad y agentes modificantes de la viscosidad.

v) Administración parenteral

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), los inyectores sin aguja y las técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y tampones (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se formulan más adecuadamente como soluciones no acuosas estériles o como formas secas para ser usadas junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril apirogénica.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, se puede realizar fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia. La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse por el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que aumentan la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada. Así, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, un semi-sólido o un líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado, proporcionando liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen stents y microesferas de PGLA recubiertos con fármacos.

vi) Administración tópica

Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente a la piel o a las mucosas, es decir, dérmicamente o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos espolvoreables, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, sellos, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar intensificadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (Octubre 1999). Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas.

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada.

vii) Administración rectal/intravaginal

Los compuestos de la invención se pueden administrar rectal o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorios tradicional, pero se pueden utilizar otras alternativas si es apropiado. Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, y programada.

viii) Administración ocular

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en ojos y oídos, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o una solución en solución salina estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (p. ej. esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (p. ej., silicona), sellos, lentillas y sistemas en forma de partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma

gelana, junto con un agente conservante, tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones se pueden suministrar por iontoforesis.

5 Las formulaciones para administración ocular/aural se pueden formular para producir liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida específicamente, o programada.

ix) Otras tecnologías

10 Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, poder para enmascarar el sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

15 La cantidad del compuesto activo que se administra dependerá del individuo que se esté tratando, la gravedad del trastorno o estado, la velocidad de administración, la disposición el compuesto y el criterio del médico que prescribe el tratamiento. Sin embargo, una dosis eficaz típicamente está en el intervalo de 0,01-3000 µg, más preferentemente 0,5-1000 µg de principio activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable al día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferentemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

20 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico. Preferentemente la composición está en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo comprimido, cápsula o dosis para aerosol dosificada, de modo que el paciente pueda administrarse una sola dosis.

30 Las composiciones de las sustancias activas de acuerdo con la invención se administran preferentemente en forma de composiciones para inhalación descargadas con ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco; sin embargo, es posible cualquier otra forma de aplicación nasal, tópica, parenteral u oral. En la presente invención, la aplicación de composiciones inhaladas expresa una de las aplicaciones preferidas, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento del asma.

COMBINACIONES

35 Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con otros fármacos que se sabe que son eficaces en el tratamiento de las enfermedades o los trastornos indicados más arriba. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con un corticosteroide y/o con un inhibidor de PDE4.

40 Por consiguiente, otra realización de la invención es un producto de combinación que comprende

- (i) al menos un compuesto como se ha definido previamente, y
- (ii) uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide y un inhibidor de PDE4,

45 para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

50 Una realización preferida de la invención es un producto de combinación como se ha definido aquí anteriormente para el tratamiento o la prevención de estados morbosos, enfermedades o trastornos asociados con ambas actividades agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico, en particular en las que la enfermedad o estado patológico se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica; así como un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad o estado patológico asociado con ambas actividades agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista del receptor muscarínico, en particular en las que la enfermedad o estado patológico se selecciona de una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica; preferentemente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un producto de combinación como se ha definido aquí anteriormente.

60 Como se ha indicado más arriba, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-óxidos, isómeros, isotópos, polimorfos o profármacos de los mismos, de acuerdo con la invención también se pueden usar en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo un corticosteroide y/o con un inhibidor de PDE4.

65

La cantidad de cada principio activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, naturalmente, con el principio activo particular, la vía de administración, el sujeto al que está destinado el tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que ha de tratarse.

- 5 Los principios activos pueden administrarse de 1 a 6 veces al día, suficiente para conseguir la actividad deseada. Preferentemente, los principios activos se administran una o dos veces al día, lo más preferentemente una vez al día.

10 Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con los compuestos de la invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, acetato de dexametasona, cipeclato de dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, acetónido de flucinolona, flucinsonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitoato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarboato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de butixocort, RS-85095, CGP-13774, GW-250495, deltacortisona, NO-Prednisolona, NO-Budesonida, dicloacetato de etiprednol, QAE-397, 7beta-OH-EPIA, RPR-106541, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, 21-cloro-11beta-hidroxi-17alfa-[2-(metilsulfanil)acetoxi]-4-pregneno-3,20-diona, desisobutirilciclesonida, acetato de hidrocortisona, sal sódica de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona, propionato de clobetasol, y combinaciones de los mismos.

25 Ejemplos específicos de inhibidores adecuados de PDE4 que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención son benafentrina dimaleato, etazolato, denbufilina, rolipram, cipamfilina, zardaverina, arofilina, filaminast, tipelukast, tofomilast, piclamilast, tolafentrina, mesopram, drotaverina hidrocloreuro, lirimilast, roflumilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, tetomilast, revamilast, ronomilast, (R)-(+)-4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina (CDP-840), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina (NCS-613), N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolona-5-carboxamida (D-4418), 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina hidrocloreuro (V-11294A), 6-[3-(N,N-Dimetilcarbamoil)fenilsulfonil]-4-(3-metoxifenilamino)-8-metilquinolina-3-carboxamida hidrocloreuro (GSK-256066), 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona (T-440), ácido (-)-trans-2-[3'-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-1-il]-3-fluorobencil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, MK-0873, CDC-801, GSK-356278, TA-7906, CP-80633, RPL-554, NIK-616, GPD-1116, D4396, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, 5(S)-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3(S)-(3-metilbencil)piperidin-2-ona (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patentes PCT números WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693, WO 2005/123692, y WO 2010/069504.

40 Los productos de combinación particularmente preferidos de acuerdo con la invención comprenden un compuesto de la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, rolipram, roflumilast, oglemilast, cilomilast, arofilina, apremilast y tetomilast.

50 Por consiguiente, en un aspecto de la invención, el producto de combinación comprende un compuesto de la presente invención y un corticosteroide. Los corticosteroideos particularmente preferidos son los seleccionados del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona, propionato de fluticasona, valerato de betametasona y propionato de clobetasol.

55 Todavía en otro aspecto de la invención, el producto de combinación comprende un compuesto de la presente invención y un inhibidor de PDE4. Los inhibidores de PDE4 particularmente preferidos de la invención son los seleccionados del grupo que consiste en rolipram, roflumilast, oglemilast, cilomilast y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patentes PCT números WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693, WO 2005/123692, y WO 2010/069504. El producto de combinación puede comprender además un corticosteroide seleccionado del grupo que consiste en furoato de mometasona, ciclesonida, budesonida, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona.

60 Los compuestos de la presente invención y las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades respiratorias, cutáneas e inflamatorias, en las que cabe esperar que el uso de un doble agonista del receptor β_2 adrenérgico y antagonista de receptores muscarínicos tenga un efecto beneficioso, por ejemplo sobre una enfermedad pulmonar, tal como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, parto prematuro, glaucoma, un trastorno neurológico, un trastorno cardíaco, inflamación, trastornos urológicos tales como incontinencia urinaria y trastornos gastrointestinales tales como síndrome de intestino irritable o colitis espástica; preferentemente asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los compuestos activos en el producto de combinación se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración separada, simultánea, conjunta o secuencial por la misma ruta o por una ruta diferente.

- 5 Se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo, o en momentos muy cercanos. Alternativamente, se podrían administrar por la mañana uno o dos principios activos y el(los) otro(s) a lo largo del día. O, en otro escenario, uno o dos principios activos se podrían administrar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferentemente al menos dos, y más preferentemente todos, los principios activos se administrarán al mismo tiempo. Preferentemente, al menos dos, y más preferentemente todos los principios activos se administrarán como una mezcla.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN

- 15 Ejemplo de formulación 1 (suspensión oral)

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	3 mg
Ácido cítrico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metilparaben	0,1 g
Azúcar granulada	25 g
Sorbitol (solución al 70 %)	11 g
Veegum K	1,0 g
Aromatizante	0,02 g
Colorante	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

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

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

- 20 Ejemplo 3 de formulación (Cartucho de gelatina para inhalación)

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

- 25 Ejemplo de formulación 4 (formulación para inhalación con un IPS)

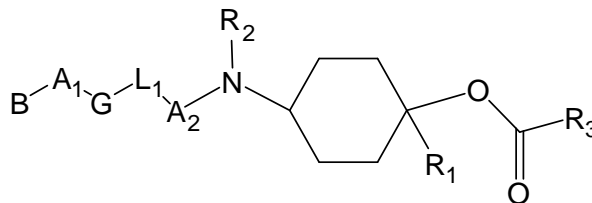
Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo (micronizado)	15 mg
Lactosa	3000 mg

Ejemplo de formulación 5 (formulación para un IDP)

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

REIVINDICACIONES

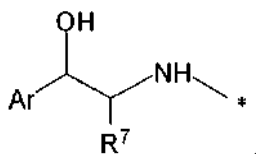
1. Un compuesto de fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos o solvatos o derivados deuterados de los mismos:



Fórmula (I)

donde

- B representa un grupo de fórmula (IB):

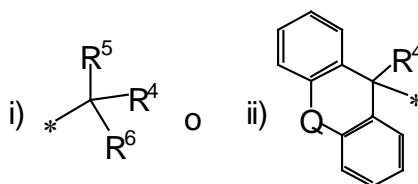


Formula (IB)

donde

- R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado,
- Ar se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo mono o bicíclico cicloalquilo C₃₋₁₀ saturado o insaturado, un grupo mono o bicíclico arilo C_{5-C14}, un grupo mono o bicíclico heterociclo saturado o insaturado de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O, un grupo mono o bicíclico heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O y donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -NR^eR^f, -(CH₂)_p-OH, -NR^e(CO)R^f, -NR^e-SO₂-R^g, -SO₂NR^eR^f, -OC(O)R^h y -NR^e(CH₂)₍₀₋₂₎-Rⁱ, donde p tiene un valor de 0, 1 o 2 y donde:
 - R^e y R^f representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
 - R^g se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo arilo C₆₋₅, un cicloalquilo C₃₋₈ saturado o insaturado, donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,
 - R^h se selecciona entre un átomo de hidrógeno, -NR^eR^f y un grupo arilo C₅₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,
 - Rⁱ se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo arilo C₅₋₆, grupo cicloalquilo C₃₋₈ y un grupo heterociclo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, grupos que independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ y un grupo alcoxi C₁₋₄,

- R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R₃ representa un grupo de fórmula:



donde:

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal

o ramificado,

o R^5 representa un grupo cicloalquilo saturado o insaturado C_{3-8} , un grupo arilo C_{5-6} , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O; un grupo (alquil C_{1-4})-(arilo C_{5-6}), un grupo (alquil C_{1-4})-(cicloalquilo C_{3-8}) o un grupo (alquil C_{1-4})-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O), donde dichos grupos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^a ,

o R^6 representa un grupo arilo C_{5-6} , un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, un grupo cicloalquilo saturado o insaturado C_{3-8} , un grupo alquilo C_{1-8} , un grupo alqueno C_{2-8} , un grupo alquino C_{2-8} , un grupo (alquil C_{1-4})-(arilo C_{5-6}), un grupo (alquil C_{1-4})-(cicloalquilo C_{3-8}) o un grupo (alquil C_{1-4})-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene N, S, y O), donde dichos grupos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^b ,

o R^a y R^b independientemente representan un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , -SH, un grupo alquiltio C_{1-4} , un grupo nitro, un grupo ciano, $-CO_2R'$, $-NR'R''$, $-C(O)NR'R''$, $-N(R''')C(O)R'$, $-N(R''')C(O)NR'R''$, donde cada uno de R' , R'' y R''' independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros.

o Q representa un enlace directo, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$ o $-CH=CH-$,

o * representa el punto de unión de R_3 al resto de la molécula de fórmula (I),

• cada uno de A_1 y A_2 independientemente se seleccionan del grupo que consiste en un grupo alqueno C_{1-10} , un grupo alqueno C_{2-10} y un grupo alquino C_{2-10} , donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-4} , un grupo alcoxi lineal o ramificado C_{1-4} , un grupo arilo C_{5-6} y un grupo cicloalquilo C_{3-7} ,

• L_1 se selecciona de un enlace directo, $-O-$, $-NR^c-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^c(CO)-$, $-(CO)NR^c-$, $-NR^c(CO)(CH_2)_qO-$, $-O(CH_2)_q(CO)NR^c-$, $-(CH_2)_qNR^cO-$, $-O(CH_2)_qNR^c-$, $-NR^c(CO)NR^d-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)_2NR^c-$, $-NR^cS(O)_2-$, $-NR^cS(O)_2NR^d-$, $-C(O)NR^cS(O)_2-$ y $-S(O)_2NR^cC(O)-$, donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-4} y q tiene un valor de 0, 1 o 2,

• G se selecciona del grupo que consiste en un grupo cicloalquilo mono- o bicíclico C_{3-10} , un grupo arilo mono o bicíclico C_5-C_{14} , un grupo heterocíclico mono- o bicíclico, saturado o insaturado, de 3 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heteroarilo mono- o bicíclico de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un sistema anillado bicíclico que consiste en dos sistemas anillados monocíclicos que están unidos entre sí por un enlace covalente, donde dichos sistemas anillados monocíclicos se seleccionan independientemente de un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo arilo C_5-C_6 , un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi;

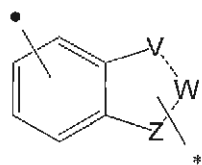
con la condición de que cuando G es un grupo fenilo, L_1 no es uno del grupo seleccionado de un enlace directo, o un grupo $-O-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$ y $-NH(CO)O-$.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

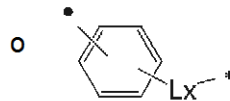
(a) G se selecciona del grupo que consiste en un grupo arilo C_5-C_6 , un grupo heterocíclico bicíclico saturado o insaturado de 8 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un grupo arilo C_5-C_6 enlazado a un sistema anillado seleccionado de un grupo arilo C_{5-6} , un grupo cicloalquilo C_{3-7} y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene dos o tres heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde los grupos cíclicos, independientemente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo alcoxi C_{1-4} , un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo y un grupo oxo, preferentemente, G se selecciona de un grupo fenilo, un grupo heterocíclico bicíclico insaturado de 9 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O, un grupo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O y un grupo arilo C_5-C_6 enlazado a un sistema anillado seleccionado de un grupo arilo C_{5-6} y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene dos o tres heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde los grupos cíclicos independientemente están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo ciano, un grupo hidroxilo y un grupo oxo.

(b) L_1 se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace directo, $-NR^c-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-S(O)_2NR^c-$, $-NR^cS(O)_2-$, $-NR^c(CO)(CH_2)O-$, $-O(CH_2)(CO)NR^c-$, $-NR^c(CO)NR^d-$ y $-CONR^cS(O)_2-$, donde R^c y R^d independientemente se seleccionan entre un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, preferentemente L_1 se selecciona entre un enlace directo, un grupo $-NH-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-NR^c(CO)NR^d-$ y $-O(CH_2)(CO)NR^c-$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde -G-L₁- tiene la fórmula siguiente:



Fórmula (Iwa)

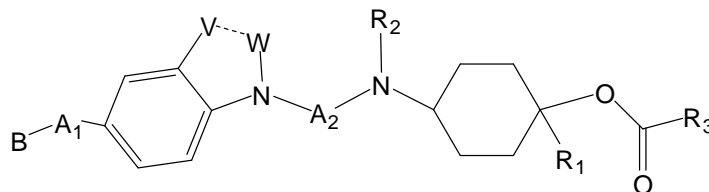


Fórmula (Iwb)

5 donde

- V, W y Z se seleccionan independientemente de -N-, -C-, -S-, -O- y -C(O)-
- L_x representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o L_x representa un -O-CH₂-CO-NR^c-, donde R^c representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- * representa el punto de unión con A₂ y
- • representa el punto de unión con A₁.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene la fórmula (IA) siguiente:

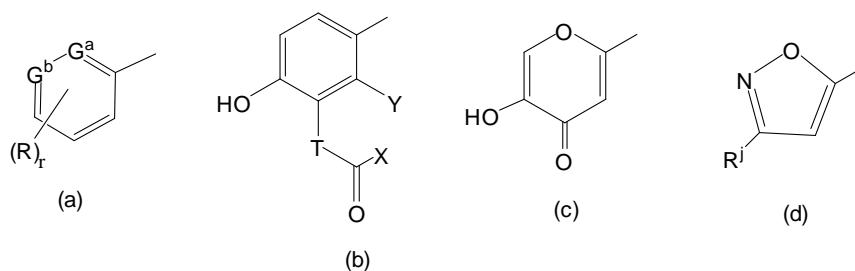


Fórmula (Ia)

donde R₁, R₂, R₃, A₁, A₂, V, W y B se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde A₁ y A₂ independientemente representan un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo C₁₋₂, un grupo alcoxi C₁₋₂ y un grupo fenilo, preferentemente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo metilo y un grupo metoxi, más preferentemente un grupo metilo.

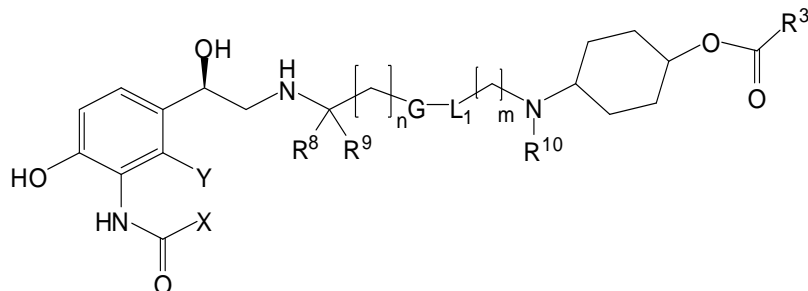
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar representa un grupo de fórmula



donde

- G^a y G^b independientemente se seleccionan de un átomo de nitrógeno y un átomo de carbono,
- r tiene un valor de 0, 1, 2 o 3 y
- R se selecciona del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxi, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, -CF₃, -OCF₃, -(CH₂)_p-OH, -NH(CO)H, -NH-SO₂-R^g, -SO₂NH₂, -OC(O)H, -O(CO)-(4-metil)fenilo, -O(CO)-N(CH₃)₂, -OC(O)NH₂ y -NH(CH₂)₍₁₋₂₎-R^l, donde p se define como en la reivindicación 10 y R^g y R^l independientemente se seleccionan de un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo metilo o un grupo metoxi.
- R^l representa un átomo de halógeno,
- T se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -NH-,
- Tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH₂-O- o -S-, donde, en el caso de -CH₂-O-, el grupo metileno está unido al grupo carbonilo sustituido con X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono del anillo de fenilo sustituido con Y.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la fórmula (Ic) siguiente:

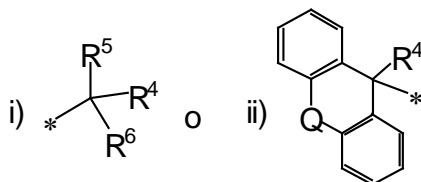


Fórmula (Ic)

5

donde:

- R³ representa un grupo de fórmula:



10

en las que:

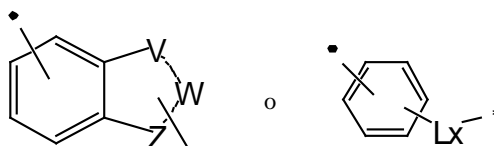
15

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo arilo C₅₋₆, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O; un grupo (alquil C₁₋₄)-(arilo C₅₋₆) grupo o un grupo cicloalquilo C₃₋₈,
- Q representa un enlace directo o un -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -O-, -O-CH₂-, -S-, -S-CH₂-, o -CH=CH-,
- * representa el punto de unión de R₃ al resto de la molécula de fórmula (I),

20

25

- Tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman el grupo -CH=CH-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O- o -S-, donde en el caso de -CH₂-O-, el grupo metileno está unido al átomo de carbono del sustituyente amido sustituido con X y el átomo de oxígeno está unido al átomo de carbono en el anillo de fenilo sustituido con Y,
- n tiene un valor de 0, 1 o 2,
- m tiene un valor de 2, 3 o 4,
- R⁸, R⁹ y R¹⁰ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- -G-L₁- representa un grupo de fórmula:



30

Fórmula (Iwa)

Fórmula (Iwb)

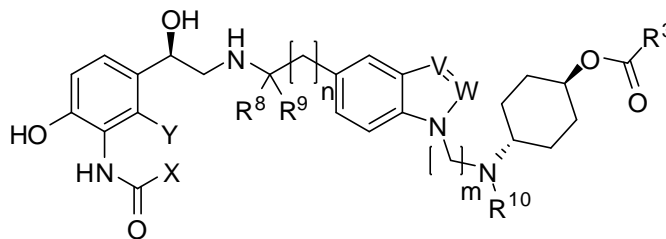
donde

35

- V, W y Z se seleccionan independientemente de -N-, -C-, -S-, -O- y -C(O)-,
- Lx representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, o Lx representa un -O-CH₂-CO-NR^d-, donde R^d representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- * representa el punto de unión con el resto que contiene el grupo ciclohexilo y
- • representa el punto de unión con el resto que contiene el resto aminoetilfenol.

40

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 que tiene la fórmula (ID) siguiente:

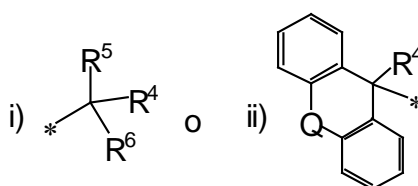


Fórmula (ID)

5

donde:

- R³ representa un grupo de fórmula:



10

donde:

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo o un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,
- R⁵ y R⁶ independientemente representan un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo cicloalquilo C₄₋₆,
- Q representa un enlace directo o un átomo de oxígeno,
- * representa el punto de unión de R₃ al resto de la molécula de fórmula (I).

15

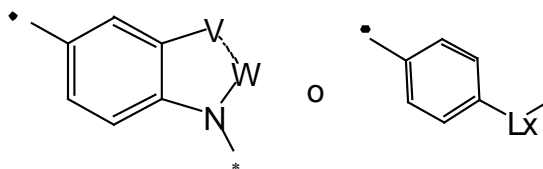
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde:

- X junto con Y forman el grupo -CH=CH-;
- tanto V como W representan un átomo de nitrógeno;
- n tiene un valor de 0;
- m tiene un valor de 3;
- R¹⁰ representa un grupo metilo;
- tanto R⁸ como R⁹ representan un átomo de hidrógeno;
- R³ representa un grupo de fórmula i);
- R⁴ representa un grupo hidroxilo; y
- tanto R⁵ como R⁶ son grupos tienilo.

25

30

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde -G-L₁- representa un grupo de fórmula:



Fórmula (Iwa)

Fórmula (Iwb)

35

donde

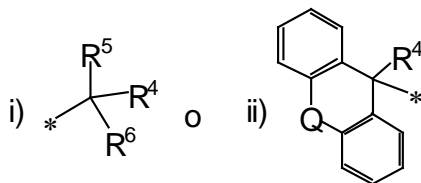
- V se selecciona de -N-, -C-, -S- y -O-,
- W se selecciona de -N-, -C- y -C(O)-,
- Lx representa un grupo oxadiazolilo o -O-CH₂-CO-NR^c, donde R^c representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- * representa el punto de unión con el resto que contiene el grupo ciclohexilo y
- • representa el punto de unión con el resto que contiene el fragmento aminoetilfenol,
- R⁸ y R⁹ independientemente se seleccionan de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,
- R¹⁰ representa un grupo metilo,
- n tiene un valor de 0 o 1,

40

45

- m tiene un valor de 2, 3 o 4,
- Tanto X como Y representan un átomo de hidrógeno o X junto con Y forman un grupo -CH=CH-, -CH₂-O- o -S-,
- R₃ representa un grupo de fórmula:

5



donde:

- o R⁴ representa un grupo metilo o un grupo hidroxilo,
- o cada uno de R⁵ y R⁶ independientemente representa un grupo tienilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo ciclopentilo,
- o Q representa un enlace directo o un átomo de oxígeno,
- o * representa el punto de unión de R³ al resto de la molécula de fórmula (I).

15

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:

- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo, dihidrofluoruro,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-benzimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-indazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)etil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[4-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]butil](metil)amino]ciclohexilo,
- Ciclopentil(hidroxi)2-tienilacetato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-1,2,3-benzotriazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 9-Metil-9H-xanteno-9-carboxilato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(5-hidroxi-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-8-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 9H-Fluoren-9-carboxilato de trans-4-[[2-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-indol-1-il]etil](metil)amino]ciclohexilo,
- 2-Hidroxi-3-fenil-2-(2-tienil)propanoato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-1H-indol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 2,2-Difenilpropanoato de trans-4-[[3-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- 2-Fenil-2-(2-tienil)propanoato de trans-4-[[2-[5-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]etil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[6-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[3-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,
- Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-[4-(((2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil)amino)metil]fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]propil](metil)amino]ciclohexilo,

60

metil)fenoxi]acetil}(metil)amino]etil}(metil)amino]ciclohexilo,
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-([4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]
 amino]metil)fenoxi]acetil]amino)etil](metil)amino]ciclohexilo,
 5 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[(3-{3-[2-cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)
 etil]amino]metil]-5-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}propil)(metil)amino]ciclohexilo, y
 Hidroxi(di-2-tienil)acetato de trans-4-[[2-([2-cloro-4-([[(2R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etil]
 amino]metil]-5-metoxifenoxi]acetil}(metil)amino]etil}(metil)amino]ciclohexilo,

o sus sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos o solvatos o un derivado deuterado de los mismos.

- 10
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para uso en el tratamiento de un cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 15
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad asociada con actividades agonista del receptor adrenérgico β_2 como antagonista del receptor muscarínico M3, estado patológico o enfermedad que se selecciona preferentemente de las enfermedades pulmonares, parto prematuro, glaucoma, trastornos neurológicos, trastornos cardiacos, inflamación y trastornos gastrointestinales, y, más preferentemente, es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 20
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25
15. Un producto de combinación que comprende (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y (ii) otro compuesto seleccionado de un corticosteroide y un inhibidor de PDE4, para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento del cuerpo humano o animal.