

PCT
Industria y Comercio
SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160881-00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:01:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378, FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91*

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

10-160881
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

TITULO: DERIVADOS DE TRIAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

DIRECCIÓN: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT 13 9NJ, Reino Unido

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 14 de Diciembre de 2010

P2010/000184

1-02-2011



No. 10-160881- 00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:01:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

PETITORIO - FORMULARIO
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000184

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich Kent
Ct13 9NJ

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1 LYN HOWARD JONES, 2. DANIELLE FRANCES ROBERTS
3. ROSS SINCLAIR STRANG

Dirección: Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road,
Sandwich Kent CT13 9NJ Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2) Británica 3) Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/052986 Fecha Julio 9, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/004517 Fecha Enero 14, 2010

6

Título (54) DERIVADOS DE TRIAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES

Clasificación Internacional (51) C07D 249/08, C07D 401/12, C07D 401/04, C07D
401/06, C07D 401/14, A61K 31/4196, A61K 31/4709, A61K 31/454, A61P 11/00, A61P
29/00

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 11, 2008

(31) Número de Solicitud

61/079.837

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Diciembre de 2010



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 09-034.044



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



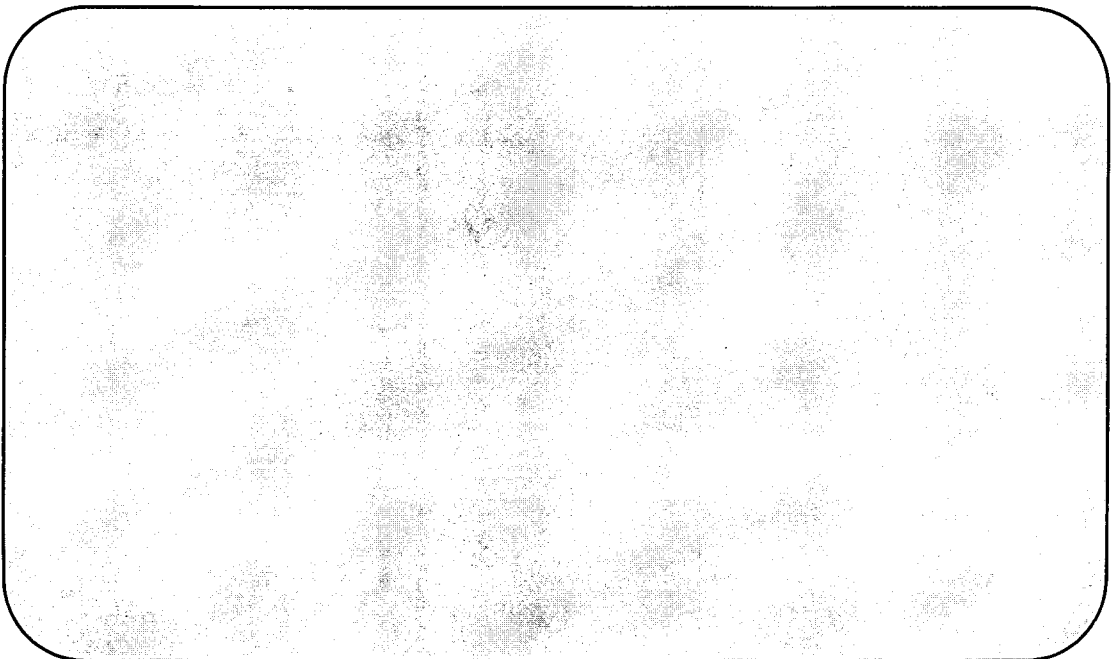
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

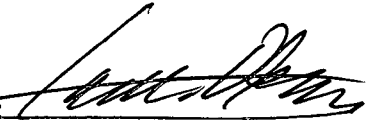


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-160881-00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:01:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 109,371
 FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	387590405	22/12/2010	4,986,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO CUYO ORIGINAL ESTÁ EN INGLÉS
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Nota del Traductor:

El Poder otorgado por PFIZER LIMITED a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ann Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva la siguiente Apostilla en Inglés

APOSTILLA
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2 Ha sido firmado por:

KENNETH GREENWOOD

3 Quien actúa en calidad de:

NOTARIO PÚBLICO

4 Y lleva el sello/estampilla de

DICHO NOTARIO PÚBLICO

Certificado

5 En Londres

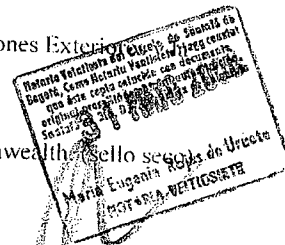
6. El día 12 de Mayo de 2006.

7 Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte y de la Commonwealth.

8 Bajo el Número H014598

9 Sello / estampilla: Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth

10 Firma: S. Kemsley (Por el Secretario de Estado).



Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuino. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.

Certifico que el documento adjunto es una traducción exacta del original: "Cert. Notarial . Olarte"
Fecha: 30 de Mayo de 2006. Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes. Dirección: Carrera 15 No. 99-13
Oficina 411. Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925. Bogotá, Colombia. E-mail: treseser1@yahoo.com. 7386

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1023 Aljusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Department

Date/Fecha: 5th May 2006

City/Country/Ciudad, País: Sandwich, Kent, England.

Poder

El suscrito,
PFIZER LIMITED

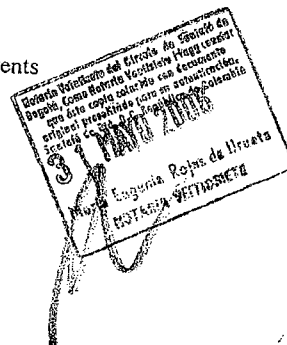
domiciliado en
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents



OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
11th May 2006

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents Department
of legal age and domiciled in
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, England
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director of European Patents
Department
of Pfizer Limited

3. That PFIZER LIMITED,
having its principal place of business located in
Sandwich, Kent, England
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certified Board Minute Extract which was
held on 23rd September 2005.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Stephane Drouin, Ejecutivo del Departamento de Patentes Europeas
mayor de edad y domiciliado
en Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Inglaterra
suscrió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

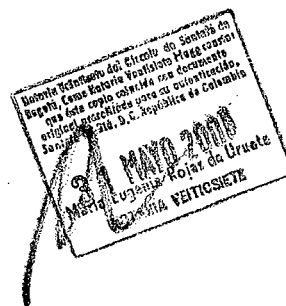
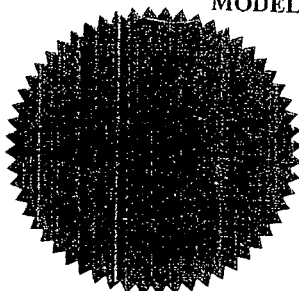
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

[Handwritten Signature]

MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION



7

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Kenneth Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 12 May 2006

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No H014598

9. Stamp:
timbre:

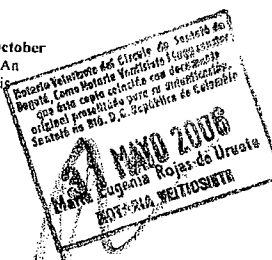
10. Signature: S. Kemsley



Sc

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 January 2010 (14.01.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/004517 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 249/08 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2009/052986

(22) International Filing Date:

9 July 2009 (09.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/079,837 11 July 2008 (11.07.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **Pfizer Limited** [GB/GB]; Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JONES, Lyn Howard** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). **ROBERTS, Danielle Frances** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). **STRANG, Ross Sinclair** [GB/FR]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agent: **RUTT, Jason Edward**; Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

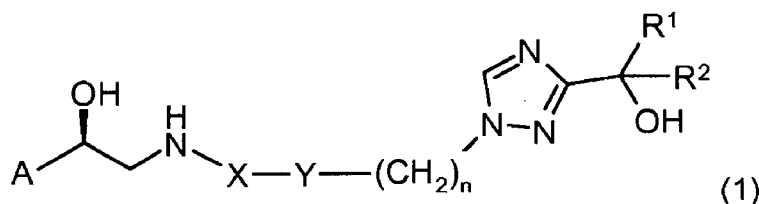
Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

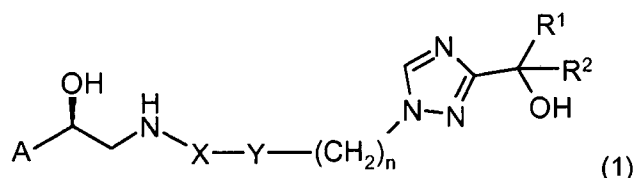
(54) Title: TRIAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (1) and to processes for the preparation of, intermediates used in the preparation of, compositions containing and the uses of, such derivatives. The compounds according to the present invention are useful in numerous diseases, disorders and conditions, in particular inflammatory, allergic and respiratory diseases, disorders and conditions.

TRIAZOLE DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF DISEASES

This invention relates to compounds of general formula (1):

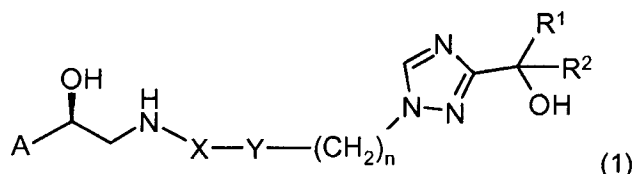


in which A, X, Y, n, R¹ and R² have the meanings indicated below, and to processes and intermediates for the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

β_2 adrenergic agonists and cholinergic muscarinic antagonists are well-established therapeutic agents for the treatment of obstructive respiratory diseases such as COPD and Asthma. Currently used inhaled β_2 agonists include both short acting agents such as salbutamol (q.i.d.), and terbutaline (t.i.d) and longer acting agents such as salmeterol and formoterol (b.i.d.) and produce bronchodilation via stimulation of adrenergic receptors on airway smooth muscle. Inhaled muscarinic antagonists in clinical use include the short acting ipratropium bromide (q.i.d.), oxitropium bromide (q.i.d) and the long acting tiotropium (q.d.). Muscarinic antagonists produce bronchodilation by inhibiting the cholinergic tone of airways primarily by antagonising the action of acetylcholine on muscarinic receptors present on airway smooth muscle. A number of published studies have demonstrated that the combined administration of inhaled β_2 agonists with inhaled muscarinic antagonists (whether short or long acting) to patients with obstructive lung disease results in superior improvements in lung function, symptoms and quality of life measures compared to patients receiving either single class of agent alone. Studies to date have been restricted to combination studies with single pharmacology agents, however combination of both pharmacologies within a single molecule would be desirable as this could yield increased bronchodilator efficacy with similar therapeutic index to the single agents or similar efficacy with superior therapeutic index. In addition, combining both pharmacologies in a single molecule would allow the potential for combination with anti-inflammatory agents thus giving a triple therapy from a single inhaler.

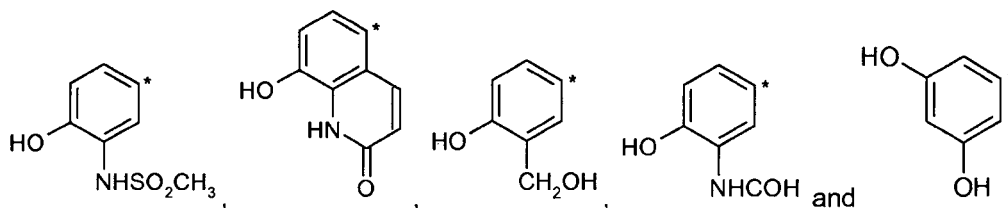
Accordingly, there is a need for alternative compounds active as beta 2 receptor agonists and muscarinic antagonists, being suitable for the treatment of respiratory diseases, preferably by the inhalation route. Such compounds would have an appropriate pharmacological profile, for example in term of potency, pharmacokinetics or duration of action. In addition, as these compounds may be used for the treatment of chronic diseases, such as asthma or COPD, they would preferably have a low potential for interaction with co-administered compounds.

The invention relates to the compounds of general formula (1):



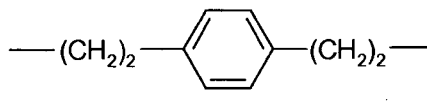
wherein:

A is selected from:

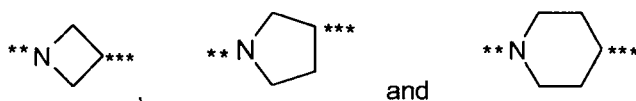


wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxy;

X is $-(CH_2)_m-$ where m is an integer comprised between 7 to 12 inclusive, or is of formula:



Y is selected from



wherein ** and *** represent the attachment points, ** being linked to X;

n is 0 or 1;

R^1 is selected from cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, furanyl and thiophenyl; and,

R^2 is selected from phenyl, furanyl and thiophenyl;

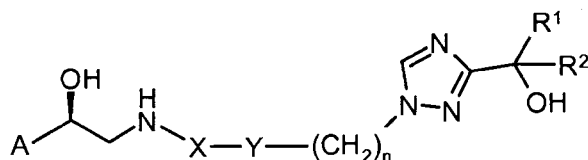
or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts.

The compounds of formula (1) are $\beta 2$ adrenergic receptor agonists and muscarinic receptor antagonists that are particularly useful for the treatment of diseases and/or conditions involving said receptors, by showing excellent potency, in particular when administered via the inhalation route.

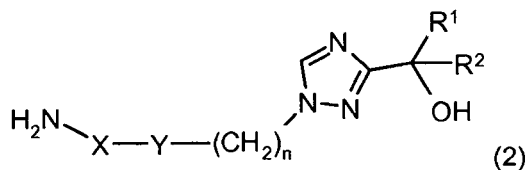
Compounds of formula (1) may be prepared in a variety of ways. The routes below illustrate one such way of preparing these compounds, in which A, X, Y, n, R^1 and R^2 are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated. The skilled person will appreciate that other routes may be equally as practicable.

(1)

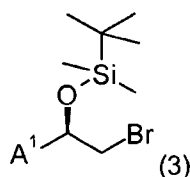
The amine derivative of the formula (1):



may be prepared by reaction of an amine of formula (2):



with a bromide of formula (3):



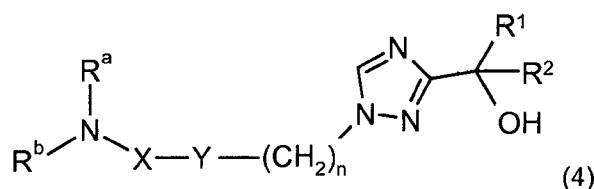
where A¹ represents A protected with a suitable phenol protecting group such as benzyl.

In a typical procedure, the amine of formula (2) is reacted with a bromide of formula (3) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile, butyronitrile, dichloromethane), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, sodium hydrogen carbonate), at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 72 hours. The protecting groups such as tert-butyldimethylsilyl and benzyl can then be removed using standard methodology for cleaving oxygen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-Interscience Publication, 1981).

Compounds of formula (3) where A¹ is represented below may be prepared according to the methods disclosed in the following references:

US2005171147	US2004224982	EP1460064	WO2005/092840	US2005222128

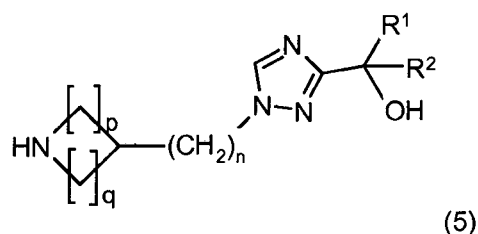
The amine of formula (2) may be prepared from the corresponding protected amine of formula (4):



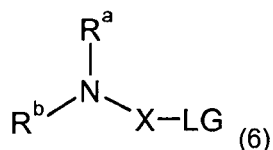
where R^a and R^b represent suitable protecting groups such as tert-butoxycarbonyl or together represent phthalimide.

In a typical procedure, the amine of formula (4) is deprotected using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-Interscience Publication, 1981).

The amine of formula (4) may be prepared by reacting the corresponding amine of formula (5):



where p and q are independently selected from 1 or 2, with a compound of formula (6):



wherein R^a and R^b are as previously defined and LG is a suitable leaving group such as bromide or mesylate

In a typical procedure, the amine of formula (5) is reacted with a compound of formula (6) in a suitable solvent (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile, methyl ethyl ketone), in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine) and optionally in the presence of a nucleophilic additive (e.g. sodium iodide) at a temperature comprised between 50°C and 90°C, for 18 to 48 hours.

In addition to their utility for the preparation of the compounds of formula (1), the compounds of formula (5) may also be used as muscarinic antagonists. In particular they may be useful for the treatment of diseases which can be alleviated by the modulation of the activity of the muscarinic receptor.

The compounds of formula (6) where LG is bromide may be prepared by reacting the corresponding amine nucleophiles $\text{R}^a\text{R}^b\text{NH}$ with the corresponding dibromide of formula (7):

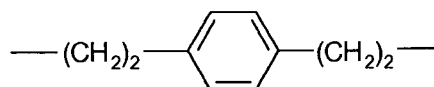


In a typical procedure, phthalimide or di-*tert*-butyl iminodicarboxylate ($\text{R}^a\text{R}^b\text{NH}$) is reacted with a suitable base such as sodium hydride (60% dispersion in oil), in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide or tetrahydrofuran, at a temperature comprised between 0°C and room temperature for up to 1 hour, followed by addition of the dibromide of formula (7), at a temperature comprised between 0°C and 150°C, for 6-48 hours.

The amines of formula $\text{R}^a\text{R}^b\text{NH}$ are commercially available.

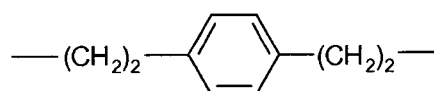
Compounds of formula (7) where X is $-(\text{CH}_2)_m-$ are commercially available.

Compounds of formula (7) where X is of formula:

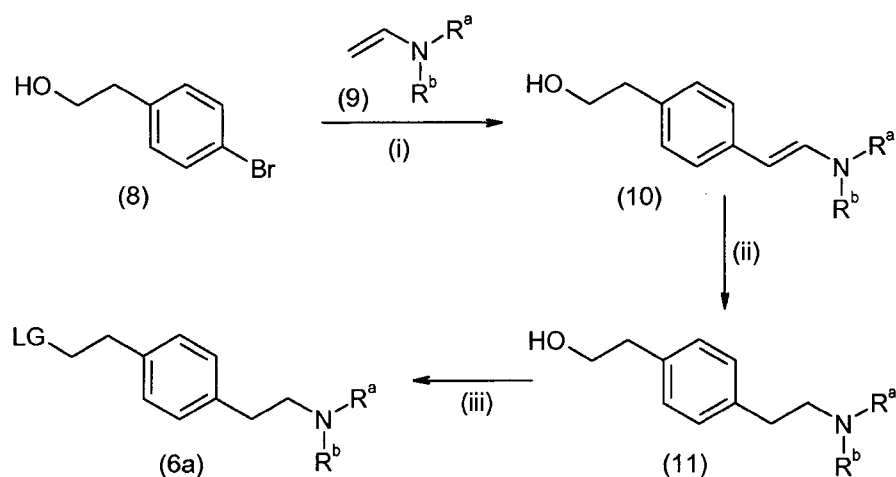


may be prepared as described in Journal of Organic Chemistry, 46(22), 4608-10; 1981.

Alternatively, compounds of formula (6) where R^a and R^b together represent phthalimide and X is of formula:



may be prepared as described in scheme 1 below:



Scheme 1

wherein R^a and R^b together represent phthalimide.

Compounds of formula (8) and (9) are commercially available.

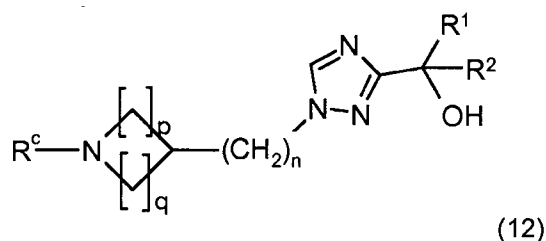
Compound of formula (10) may be prepared from compounds of formula (8) and (9) by Heck reaction (process step (i)). Typical conditions comprise reaction of compound (8) with compound (9), tri-*o*-tolylphosphine, palladium(II)acetate and a suitable base such as diisopropylethylamine, in a suitable solvent such as acetonitrile, at 90°C for 21 hours.

Compound of formula (11) may be prepared from compound of formula (10) by hydrogenation (process step (ii)). Typical conditions comprise reaction of compound (10) with ammonium formate and 30% palladium hydroxide on carbon, in suitable solvents such as ethyl acetate and ethanol, at 80°C for 18 hours. Alternative conditions comprise reaction of compound (10) with hydrogen gas and rhodium tris(triphenylphosphine)chloride, in suitable solvents such as ethyl acetate and ethanol, at 20psi and room temperature for 24 hours.

Compound of formula (6a) where LG is bromide may be prepared from compound of formula (11) by bromination (process step (iii)). Typical conditions comprise reaction of compound (11) with phosphorous tribromide, in a suitable solvent such as toluene, at reflux for 4 hours.

Compound of formula (6a) where LG is mesylate may be prepared from compound of formula (11) by mesylation (process step (iii)). Typical conditions comprise reaction of compound (11) with methanesulfonyl chloride, in a suitable solvent such as methylethyl ketone, with a suitable base such as triethylamine, at 0°C to room temperature for 1-4 hours.

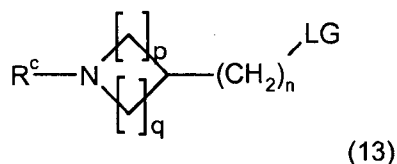
The amines of formula (5) may be prepared from the corresponding protected amines of formula (12):



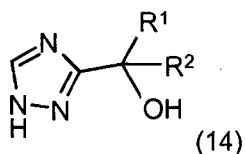
where R^c represents a suitable protecting group such as tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl.

In a typical procedure, the amine of formula (12) is deprotected using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley-Interscience Publication, 1981).

The amines of formula (12) may be prepared by reacting the corresponding compounds of formula (13):



wherein LG is a suitable leaving group such as bromide or mesylate, with compounds of formula (14):

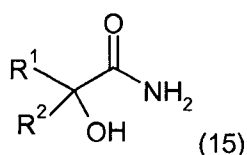


In a typical procedure, compounds of formula (13) are reacted with compounds of formula (14) in a suitable solvent (e.g. *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile, acetone), in the presence of a suitable base (e.g. potassium carbonate, caesium carbonate, triethylamine, diisopropylethylamine) at a temperature between 70°C and 150°C, for 5 to 48 hours.

Compounds of formula (13) are commercially available or can be prepared according to methods known to the skilled person.

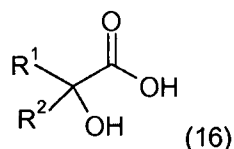
In particular, the compounds of formula (13) where R^c is tert-butoxycarbonyl, p and q represent 1 or 2, n is 0 and LG is mesylate are commercially available. The compounds of formula (13) where R^c is tert-butoxycarbonyl, p and q are 1, n is 1 and LG is mesylate may be prepared as described in U.S. Pat. Appl. Publ., 2005101586. The compounds of formula (13) where R^c is tert-butoxycarbonyl, p is 1, q is 2, n is 1 and LG is bromide or mesylate are commercially available. Finally, the compounds of formula (13) where R^c is tert-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl, p and q are 2, n is 1 and LG is bromide are commercially available.

Compounds of formula (14) may be prepared from the corresponding amides of formula (15):



In a typical procedure, compounds of formula (15) are reacted with N,N-dimethylformamide dimethylacetal at 90°C for 2 hours. Excess N,N-dimethylformamide dimethylacetal is removed in vacuo and the residue azeotroped with a suitable solvent such as toluene. Hydrazine hydrate is added, followed by glacial acetic acid, and heated at 90°C for 2 hours.

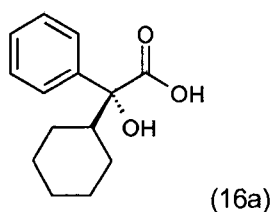
Compounds of formula (15) may be prepared from the corresponding acids of formula (16):



In a typical procedure, compounds of formula (16) are reacted with carbonyldiimidazole in a suitable solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran at room temperature for 1 hour, followed by addition of aqueous 0.880 ammonia solution at room temperature for 18 hours.

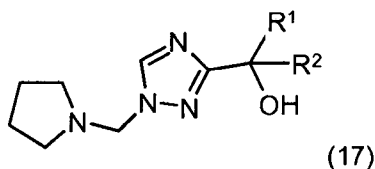
Compounds of formula (16) and their corresponding single enantiomers, as appropriate, are either commercially available, known in the literature, may be prepared as described in the literature, or by analogous methods to those in the literature. Examples of relevant literature with such information or reference to such information include, but are not limited to: WO2002/053564, WO2006/048225, WO2001/04118, WO2003/057694, WO2004/052857, WO96/33973, Journal of Organic Chemistry, 46(14), 2885-9; 1981, Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1573-7, Chimica Therapeutica (1966), (4), 238-45 and Journal of Medicinal Chemistry, 44(20), 3244-3253; 2001.

For example, the compound of formula (16a):



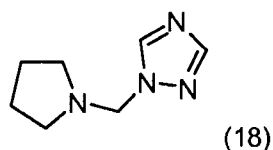
is commercially available as (2R)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid.

Alternatively, compounds of formula (14) may be prepared from the corresponding compounds of formula (17):

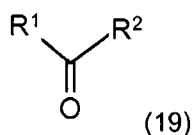


In a typical procedure, compounds of formula (17) are reacted with sodium borohydride in a suitable solvent such as ethanol, at reflux, for 3 hours.

The compounds of formula (17) may be prepared by reacting the compound of formula (18):



with the compounds of formula (19):



In a typical procedure, the compound of formula (18) is reacted with a suitable base such as n-butyllithium, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, at a temperature between -78°C and room temperature for 1 hour, followed by addition of a compound of formula (19) in tetrahydrofuran at a temperature between -78°C and room temperature for 18 hours.

The compounds of formula (18) may be prepared as described in Tetrahedron: Asymmetry, 8(9), 1491-1500; 1997.

Compounds of formula (19) are either commercially available, may be prepared as described in the literature, or by analogous methods to those described in the literature. Examples of relevant literature with such information include, but are not limited to:

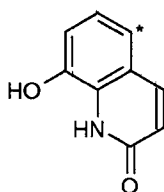
Tetrahedron Letters, 49(11), 1884-1888; 2008; Tetrahedron Letters, 46(44), 7627-7630; 2005
Synthesis, (13), 1970-1978; 2007; Journal of Organic Chemistry, 55(4), 1286-91; 1990; U.S. 5969159;
Tetrahedron Letters, 47(10), 1649-1651; 2006; Journal of Chemical Research, Synopses, (9), 280-1;
1984; Synthesis,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

The preparation of compounds of formula (1) may require the protection of potential reactive functionality in addition to those methods already described. In such a case, examples of compatible protecting groups and their particular methods of protection and deprotection are described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz (Wiley-Interscience Publication, 1981) or "Protecting groups" by P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994).

Compounds of formula (1) as well as intermediates for their preparation can be purified and isolated according to various well-known methods, for example crystallisation or chromatography.

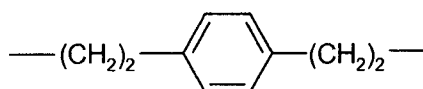
Subgroups of compounds of formula (1) containing the following substituents, or combinations of the following substituents, are preferred:

Preferably, A is of formula:



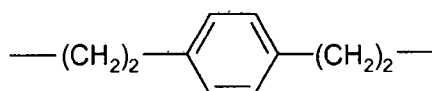
wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxyl.

Preferably, X is $(\text{CH}_2)_9$ or is of formula:

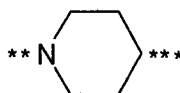


In a preferred embodiment, X is $(\text{CH}_2)_9$.

In another preferred embodiment, X is of formula:



Preferably, Y is of formula:



wherein ** and *** represent the attachment points, ** being linked to X.

Preferably, R^1 is phenyl or cyclohexyl.

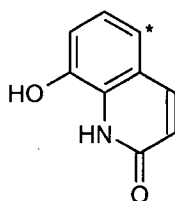
Preferably, R^2 is phenyl.

Preferably, n is 1.

When R^1 and R^2 are different, the carbon atom bearing these two substituents can be in the (R) or (S) configuration. Preferably, the carbon atom bearing R^1 and R^2 is in the (R) configuration when R^1 and R^2 are different.

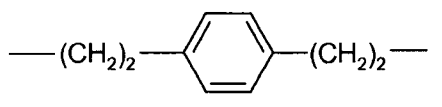
The compounds of formula (1) wherein:

A is of formula:

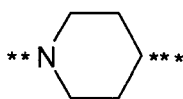


wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxy;

X is $-(CH_2)_9-$ or is of formula:



Y is of formula:



wherein ** and *** represent the attachment points, ** being linked to X;

n is 1;

R^1 is cyclohexyl or phenyl and R^2 is phenyl;

or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts,
are further preferred.

The following compounds are more preferred:

5-[(1R)-2-((9-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one,

5-[(1R)-2-((9-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one naphthalene-1,5-disulfonate salt,

5-[(1R)-2-((2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one,

5-[(1R)-2-((2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one naphthalene-1,5-disulfonate salt,

5-[(1R)-2-((2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one succinate salt,

5-[(1R)-2-((2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one fumarate salt,

5-[(1R)-2-((9-[4-((3-[cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one,

8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-((9-[4-((3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]nonyl)amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one, and

8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-((2-[4-((3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl)phenyl)ethyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one.

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl}phenyl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one is even more preferred.

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl}phenyl)ethyl]amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one naphthalene-1,5-disulfonate salt is most preferred.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (1) include the acid addition and base salts thereof. Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 1,5-naphthalenedisulfonate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts. Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts. Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts. For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (1) may be prepared by one or more of three methods:

- (i) by reacting the compound of formula (1) with the desired acid or base;
- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (1) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
- (iii) by converting one salt of the compound of formula (1) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention or a salt thereof and a stoichiometric amount of one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or

more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of formula (1) include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of formula (1) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (1).

As indicated, so-called 'pro-drugs' of the compounds of formula (1) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (1) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (1) having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (1) with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in "Design of Prodrugs" by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

- (i) where the compound of formula (1) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (1) is replaced by (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl; and
- (ii) where the compound of formula (1) contains a primary or secondary amino functionality (-NH₂ or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of formula (1) is/are replaced by (C₁-C₁₀)alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of formula (1) may themselves act as prodrugs of other compounds of formula (1).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (1), that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (1) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);
- (ii) where the compound of formula (1) contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);
- (iii) where the compound of formula (1) contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ or $-\text{NHR}^2$);
- (iv) where the compound of formula (1) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);
- (v) where the compound of formula (1) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); and
- (vi) where the compound of formula (1) contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

The compounds of formula (1) wherein R^1 and R^2 are different can exist as stereoisomers. Where structural isomers are interconvertible via a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula (1) containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism. In particular, the present invention includes the compounds of formula (1) wherein the triazole moiety may be present as different regio-isomers.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers and tautomeric forms of the compounds of formula (1), including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *D*-lactate or *L*-lysine, or racemic, for example, *DL*-tartrate or *DL*-arginine.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of formula (1) contains an acidic or basic moiety, an acid or base such as tartaric acid or 1-phenylethylamine. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of

15

isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

Stereoisomeric conglomerates may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (1) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , and sulphur, such as ^{35}S .

Certain isotopically-labelled compounds of formula (1), for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^3H , and carbon-14, *i.e.* ^{14}C , are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (1) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O , d_6 -acetone, d_6 -DMSO.

The compounds of formula (1), the pharmaceutically acceptable salts thereof and/or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, are valuable pharmaceutically active compounds, which are suitable for the therapy and prophylaxis of numerous disorders in which the β_2 receptor and/or the muscarinic receptor are involved. In particular, these compounds are useful for the therapy and prophylaxis of numerous disorders in which agonism of the β_2 receptor and antagonism of

the muscarinic receptor may induce benefit, in particular the allergic and non-allergic airways diseases.

Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.

They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films, ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant

16

will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents may comprise from 0.2 weight % to 5 weight % of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 weight % to 1 weight % of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 weight % to 10 weight %, preferably from 0.5 weight % to 3 weight % of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 weight % to about 90 weight % binder, from about 0 weight % to about 85 weight % diluent, from about 2 weight % to about 10 weight % disintegrant, and from about 0.25 weight % to about 10 weight % lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Consumable oral films for human or veterinary use are typically pliable water-soluble or water-swellaable thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula (1), a film-forming polymer, a binder, a solvent, a humectant, a plasticiser, a stabiliser or emulsifier, a viscosity-modifying agent and a solvent. Some components of the formulation may perform more than one function.

The compound of formula (1) may be water-soluble or insoluble. A water-soluble compound typically comprises from 1 weight % to 80 weight %, more typically from 20 weight % to 50 weight %, of the solutes. Less soluble compounds may comprise a greater proportion of the composition, typically up to 88 weight % of the solutes. Alternatively, the compound of formula (1) may be in the form of multiparticulate beads.

The film-forming polymer may be selected from natural polysaccharides, proteins, or synthetic hydrocolloids and is typically present in the range 0.01 to 99 weight %, more typically in the range 30 to 80 weight %.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colorants, flavourings and flavour enhancers, preservatives, salivary stimulating agents, cooling agents, co-solvents (including oils), emollients, bulking agents, anti-foaming agents, surfactants and taste-masking agents.

Films in accordance with the invention are typically prepared by evaporative drying of thin aqueous films coated onto a peelable backing support or paper. This may be done in a drying oven or tunnel, typically a combined coater dryer, or by freeze-drying or vacuuming.

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma *et al* (2001). The use of chewing gum to achieve controlled release is described in WO 00/35298.

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

12

The solubility of compounds of formula (1) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and poly(*dl*-lactic-coglycolic)acid (PGLA) microspheres.

The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999).

Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate

comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (1), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by a prefilled capsule, blister or pocket or by a system that utilises a gravimetrically fed dosing chamber. Units in accordance with the invention are typically arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 1 to 5000 µg of (compound name here), or a salt thereof. The overall daily dose will typically be in the range 1 µg to 20 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of formula (1) are particularly suitable for an administration by inhalation, in particular using a dry powder inhaler.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

B

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelan gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, *i.e.* as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for co-administration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (1) in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For administration to human patients, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.001mg to 5000mg depending, of course, on the mode of administration. For example, an intravenous daily dose may only require from 0.001mg to 40mg. The total daily dose may be administered in single or divided doses and may, at the physician's discretion, fall outside of the typical range given herein.

These dosages are based on an average human subject having a weight of about 65kg to 70kg. The physician will readily be able to determine doses for subjects whose weight falls outside this range, such as infants and the elderly.

For the avoidance of doubt, references herein to "treatment" include references to curative, palliative and prophylactic treatment.

According to another embodiment of the present invention, the compounds of the formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, can also be used as a combination with one or more additional therapeutic agents to be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result such as the treatment of pathophysiologically-relevant disease processes including, but not limited to (i) bronchoconstriction, (ii) inflammation, (iii) allergy, (iv) tissue destruction, (v) signs and symptoms such as breathlessness, cough. The second and more additional therapeutic agents may also be a compound of the formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, or one or more β 2 agonists known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

As used herein, the terms "co-administration", "co-administered" and "in combination with", referring to the compounds of formula (1) and one or more other therapeutic agents, is intended to mean, and does refer to and include the following:

- simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,
- substantially simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially the same time to said patient,
- sequential administration of such combination compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said patient with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and
- sequential administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are

19

concurrently, consecutively, and/or overlappingly administered at the same and/or different times by said patient,

where each part may be administered by either the same or different route.

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compound(s) of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, include, but are by no means limited to:

- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists;
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄;
- (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists;
- (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use;
- (e) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors;
- (f) Beta 2 receptor agonists;
- (g) muscarinic M3 receptor antagonist or anticholinergic agents;
- (h) Theophylline;
- (i) Sodium cromoglycate;
- (j) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs);
- (k) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase;
- (l) Oral and inhaled glucocorticosteroids;
- (m) Dissociated agonists of the corticoid receptor (DAGR);
- (n) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities;
- (o) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents;
- (p) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists;
- (q) Kinin-B₁ - and B₂ -receptor antagonists;
- (r) Immunosuppressive agents, including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine;
- (s) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs);
- (t) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists;
- (u) Protease inhibitors such as elastase inhibitors;
- (v) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists;
- (w) Inhibitors of urokinase;
- (x) Compounds that act on dopamine receptors, such as D2 agonists;
- (y) Modulators of the NF κ B pathway, such as IKK inhibitors;
- (z) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinase, JAK kinase, syk kinase, EGFR or MK-2;
- (aa) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive;
- (bb) Agents which enhance responses to inhaled corticosteroids;
- (cc) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract;
- (dd) HDAC inhibitors;
- (ee) CXCR2 antagonists;
- (ff) Integrin antagonists;
- (gg) Chemokines;

- (hh) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors;
- (ii) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists;
- (jj) Inhibitors of thromboxane;
- (kk) Inhibitors of PGD₂ synthesis and PGD₂ receptors (DP1 and DP2/CRTH2);
- (ll) Niacin; and
- (mm) Adhesion factors including VLAM, ICAM, and ELAM.

According to the present invention, combination of the compounds of formula (1) with:

- H3 antagonists;
 - Muscarinic M3 receptor antagonists;
 - PDE4 inhibitors;
 - glucocorticosteroids;
 - Adenosine A2a receptor agonists;
 - Modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase or syk kinase; or
 - Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄
- are further preferred.

According to the present invention, combination of the compounds of formula (1) with:

- glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate, or
- muscarinic M3 receptor antagonists or anticholinergic agents including in particular ipratropium salts, namely bromide, tiotropium salts, namely bromide, oxitropium salts, namely bromide, perenzepine, and telenzepine

are further preferred.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

The compounds of formula (1) have the ability to interact with the β 2 receptor and cholinergic muscarinic receptors, and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described further below, because of the essential role which the β 2 receptor and muscarinic receptors play in the physiology of all mammals.

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which the β 2 receptor and /or muscarinic receptors are involved. More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis;
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema;
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension;
- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis;
- acute lung injury; and
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

A still further aspect of the present invention also relates to the use of the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for the manufacture of a drug having a β_2 agonist activity and an M3 antagonist activity. In particular, the present inventions concerns the use of the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for the manufacture of a drug for the treatment of diseases and/or conditions involving the beta 2 and muscarinic receptors, in particular the diseases and/or conditions listed above.

As a consequence, the present invention provides a particularly interesting method to treat a mammal, including a human being, with an effective amount of a compound of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts thereof and/or pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method for the treatment of a β_2 -mediated diseases and/or conditions involving the beta 2 and muscarinic receptors, in a mammal,

including a human being, in particular the diseases and/or conditions listed above, comprising administering said mammal with an effective amount of a compound of formula (1), its pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds or salts.

The following examples illustrate the preparation of the compounds of formula (1):

FIGURE

Figure 1/1: PXRD Pattern of Example 2a

PROTOCOLS

For all examples below, the following experimental conditions were used:

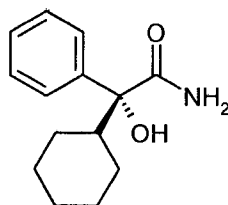
Powder X-ray diffraction method (PXRD)

The powder X-ray diffraction pattern was determined using a Bruker-AXS Ltd. D4 powder X-ray diffractometer fitted with an automatic sample changer, a theta-theta goniometer, automatic beam divergence slit, and a PSD Vantec-1 detector. The sample was prepared for analysis by mounting on a low background cavity silicon wafer specimen mount. The peaks obtained were aligned against a silicon reference standard. The specimen was rotated whilst being irradiated with copper K-alpha₁ X-rays (wavelength = 1.5406 Ångstroms) with the X-ray tube operated at 40kV/35mA. The analyses were performed with the goniometer running in continuous mode set for a 0.2 second count per 0.018° step over a two theta range of 2° to 55°

PREPARATIONS

Preparation 1

(2R)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetamide



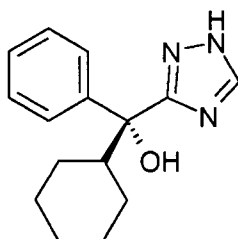
(2R)-2-Cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid (preparation 36, 4.87g, 20.8mmol) was dissolved in dichloromethane (150mL) and carbonyldiimidazole (3.37g, 20.8mmol) added in one portion. After stirring for 1 hour at room temperature, 0.880 ammonia (21mL) was added and stirring continued at room temperature for 18 hours. The organic layer was separated, washed with brine (50mL), dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a white foam in 92% yield, 4.56g.

LRMS: APCI ESI *m/z* 232 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 0.92 (m, 1H), 1.15 (m, 5H), 1.76 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 5.38 (br.s, 1H), 6.52 (br.s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.62 (m, 2H) ppm.

Preparation 2

(R)-cyclohexyl(phenyl)1H-1,2,4-triazol-3-ylmethanol



(2R)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetamide (Preparation 1, 4.497g, 19.27mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide dimethylacetal (60ml). After stirring at 90°C for 2 hours the solvent was removed *in vacuo* and residue azeotroped with toluene (100ml) to give a yellow oil. Hydrazine hydrate (1.11ml, 22.9mmol) was added followed by glacial acetic acid (90ml). After stirring at 90°C for 2 hours the solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (250ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (250mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate to furnish the title compound as a white solid, in 100% yield, 4.9g.

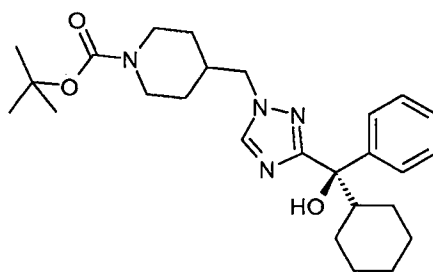
LRMS: ESI m/z 256 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 1.08 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.70 (m, 5H), 2.46 (m, 1H), 3.08 (br.s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 8.00(s, 1H) ppm.

Enantiomeric excess: 99.3%, calculated using a Chiralpak AS-H Column (250 x 4.6 mm) eluting with 79% heptane, 31% isopropyl alcohol at a flow rate of 1ml/min. Retention time of desired (R)-enantiomer 13.61mins, retention time of undesired (S)-enantiomer 11.31mins (identified from racemate).

Preparation 3

tert-butyl 4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)piperidine-1-carboxylate



Tert-butyl 4-(bromomethyl)piperidine-1-carboxylate (6.75g, 24.2mmol) was dissolved in DMF (62ml) and (R)-cyclohexyl(phenyl)1H-1,2,4-triazol-3-ylmethanol (Preparation 2, 5.2g, 20mmol) added, followed by potassium carbonate (5.58g, 40.4mmol). After stirring at 70°C for 18 hours the solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between ethyl acetate (150ml) and water (150mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:heptane, (1:4 to 1:1, by volume) to furnish the title compound as a white foam, in 51% yield, 4.7g (contains 10% of the other triazole regio-isomer).

LRMS: APCI ESI m/z 487 [M+H+MeOH]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.05-1.36 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.75 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.30 (s, 1H) ppm.

Alternatively, the title compound was prepared according to the following procedure:

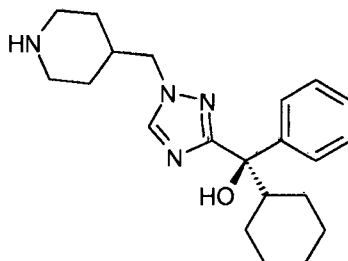
(R)-cyclohexyl(phenyl)1H-1,2,4-triazol-3-ylmethanol (Preparation 2, 3.0g, 11.7mmol) was dissolved in acetone (60mL) and tert-butyl 4-(bromomethyl)piperidine-1-carboxylate (3.24g, 11.7mmol) added, followed by cesium carbonate (7.60g, 23.3mmol). After stirring at 70°C for 5 hours, the reaction was allowed to cool to room temperature and stirred for a further 16 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between ethyl acetate (50mL) and water (50mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. 100mg of this residue was dissolved in acetonitrile (0.5ml) and left to evaporate, almost to dryness, at which point the resulting oil began to crystallise. The remainder of the residue was dissolved in acetonitrile (55ml) and seeded with the crystalline material obtained above. Crystallisation was allowed to occur over 18 hours and the resulting solid collected by filtration to furnish the title compound as a white solid, in 64% yield, 3.4g.

LRMS: APCI ESI m/z 487 $[M+H+MeOH]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.05-1.36 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.75 (m, 5H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.30 (s, 1H) ppm.

Preparation 4

(R)-cyclohexyl(phenyl)[1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methanol



Tert-butyl 4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)piperidine-1-carboxylate (Preparation 3, 5.60g, 12.3mmol) was dissolved in DCM (31ml) and 2M HCl in ether (31ml, 60mmol) added. After stirring at room temperature for 5 hours the solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between dichloromethane (200ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200ml). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a white foam, in 92% yield, 4.03g (contains 10% of other triazole regio-isomer).

LRMS: APCI ESI m/z 377 $[M+Na]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.04-1.36 (m, 9H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.58-1.81 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm.

Alternatively, the title compound was prepared according to the following procedure:

Tert-butyl 4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)piperidine-1-carboxylate (Preparation 3a, 2.00g, 4.40mmol) was dissolved in dioxane (11ml) and stirred vigorously to achieve solubilisation. 4M HCl in dioxane (5.54mL, 22.1mmol) was then added. After stirring at room

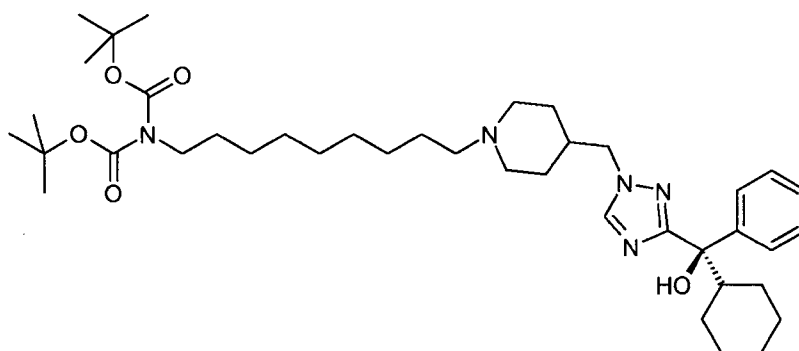
temperature for 24 hours the solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between dichloromethane (50mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a colourless oil, in 96% yield, 1.5g.

LRMS: APCI ESI m/z 377 $[M+Na]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.04-1.36 (m, 9H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.58-1.81 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm.

Preparation 5

Di-tert-butyl {9-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]nonyl}imidodicarbonate



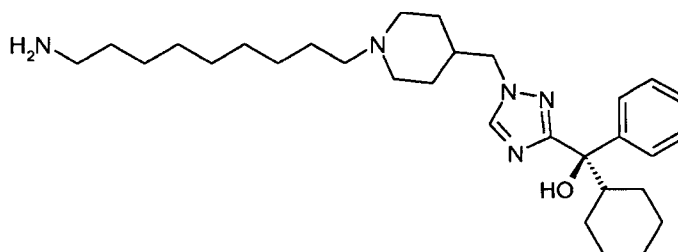
(R)-cyclohexyl(phenyl)[1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methanol (Preparation 4, 2.00g, 5.64mmol) and di-tert-butyl (9-bromononyl)imidodicarbonate (US04167167, 2.38g, 5.64mmol) were dissolved in acetonitrile (60ml) and triethylamine (2.35ml, 16.9mmol) added. After stirring at 50°C for 18 hours, the solvent was removed *in vacuo*, and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98:2:0.2, by volume) to furnish the title compound as a clear oil, in 60% yield, 2.6g (contains 10% of other triazole regio-isomer)

LRMS: APCI ESI m/z 696 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.14 (m, 4H), 1.25-1.38 (m, 18H), 1.41-1.51 (m, 18H), 1.51-1.75 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.32 (m, 1H) ppm.

Preparation 6

(R)-(1-[1-(9-aminononyl)piperidin-4-yl]methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl](cyclohexyl) phenylmethanol



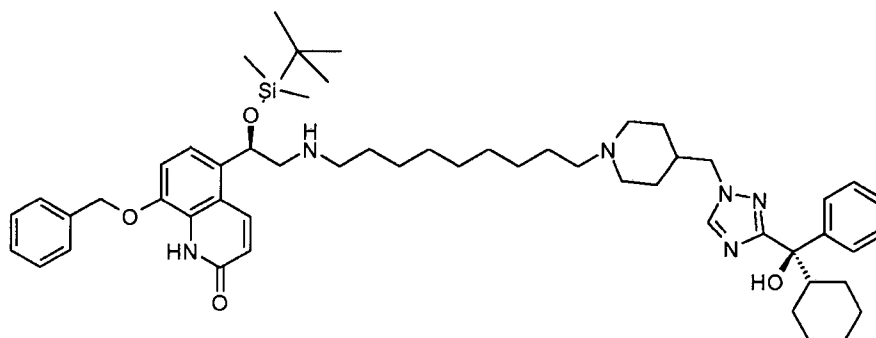
Di-tert-butyl {9-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl}piperidin-1-yl)nonyl]imidodicarbonate (Preparation 5, 2.6g, 3.7mmol) was dissolved in dichloromethane (15ml) and hydrogen chloride in diethylether (2M, 15ml, 30mmol) added. After stirring at room temperature for 5 hours the solvent was removed *in vacuo*, the residue was partitioned between dichloromethane (200ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200ml). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (97.5:2.5:0.25, by volume) to furnish the title compound as a clear oil, in 70% yield, 1.29g (contains 10% of other triazole regio-isomer).

LRMS: APCI m/z 496 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ = 1.12 (m, 4H), 1.23-1.34 (m, 18H), 1.49 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm.

Preparation 7

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(9-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]nonyl)amino]ethyl]quinolin-2(1H)-one



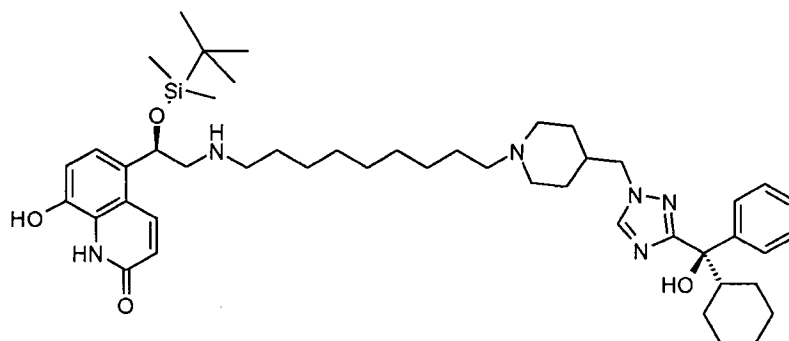
(R)-1-([1-(9-aminononyl)piperidin-4-yl]methyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)(cyclohexyl) phenylmethanol (Preparation 6, 350mg, 0.706mg), 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]quinolin-2(1H)-one (WO200509286, 345mg, 0.706mmol) and sodium hydrogen carbonate (88.9mg, 1.06mmol) were combined in acetonitrile (7mL). After stirring at 90°C for 72 hours the solvent was removed *in vacuo* and residue partitioned between dichloromethane (50ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (99:1:0.1 to 95:5:0.5 by volume) to furnish the title compound as a clear glass, in 37% yield, 240mg (contains 10% of other triazole regio-isomer).

LRMS: APCI ESI m/z 904 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 0.07 (s, 3H), 0.37 (s, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.37-1.49 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 18H), 1.76 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.41-7.70 (m, 8H), 7.79 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.74 (d, 1H) ppm.

Preparation 8

5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(9-[4-[(3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



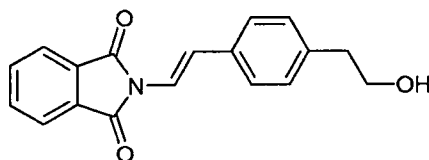
8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(9-[4-[(3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one (Preparation 7, 230mg, 0.255mmol) was dissolved in ethanol (10ml) and palladium hydroxide [20wt.%(dry basis) on carbon(wet)] (5mg) added followed by ammonium formate (161mg, 2.55mmol). After stirring at reflux for 1 hour the reaction mixture was filtered through arbocel® and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (97.5:2.5:0.25 to 90:10:1, by volume) to furnish the title compound as a glass, in 87% yield, 180mg.

LRMS: APCI ESI m/z 813 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 0.00 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 1.45-1.94 (m, 28H), 2.21 (m, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.17 (m, 3H), 4.29 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.32-7.48 (m, 4H), 7.78 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.65 (d, 1H) ppm.

Preparation 9

2-[2-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-vinyl]-isoindole-1,3-dione

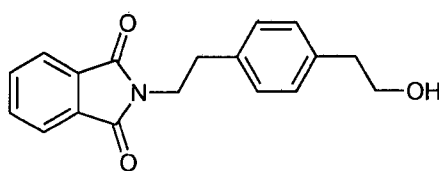


To a solution of 2-(4-bromophenyl)ethanol (48.3g) in acetonitrile (480 mL) was added diisopropylethylamine (46.6g), N-vinylphthalimide (43.7g) and tri-*o*-tolylphosphine (7.31g) and the mixture was purged with nitrogen gas three times. Palladium acetate (2.7g) was added and the mixture was stirred at 90°C for 21hr under nitrogen. The reaction was cooled and the precipitated product collected by filtration. The resulting solid was re-dissolved in dichloromethane and ethyl acetate and filtered through silica gel. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give the title compound, 24g.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 2.81-2.84 (t, 2H), 3.82-3.90 (t, 2H), 7.23-7.26 (d, 2H), 7.32-7.36 (d, 1H), 7.40-7.43 (d, 2H), 7.61-7.64 (d, 1H), 7.66-7.78 (d, 2H), 7.86-7.88 (d, 2H) ppm.

Preparation 10

2-[2-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethyl]-isoindole-1,3-dione



To a stirred solution of 2-[2-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-vinyl]-isoindole-1,3-dione (Preparation 9, 10g) in ethanol and ethyl acetate (350 mL each) was added 30% palladium hydroxide on carbon (1.44g) followed by ammonium formate (21.5g). The reaction was heated to 80°C for 4 hours. Additional palladium hydroxide on carbon (1.44g) and ammonium formate (21.5g) were added and the reaction was stirred at 80°C for 18 hours. The reaction was cooled, filtered through a pad of Arbocel™ and rinsed with methanol. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting white solid was partitioned between dichloromethane (200ml) and water (100ml). The aqueous layer was separated and extracted with further dichloromethane (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried (sodium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid, 9.11g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 2.80-2.83 (t, 2H), 2.92-3.00 (t, 2H), 3.82-3.86 (t, 2H), 3.87-3.96 (t, 2H), 7.14-7.22 (2x d, 4H), 7.70-7.72 (dd, 2H), 7.82-7.84 (dd, 2H) ppm.

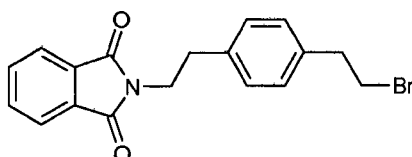
Alternatively, the title compound may be prepared according to the following procedure:

2-[2-[4-(2-hydroxy-ethyl)phenyl]-vinyl]-isoindole-1,3-dione (Preparation 9, 62.0g, 211.37mmol) was dissolved in ethyl acetate (1200mL). To this was added rhodium tris(triphenylphosphine) chloride, (12.7g, 13.7mmol) and the mixture hydrogenated at 20psi, room temperature for 24 hours. The reaction was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (1000mL) and passed through a pad of silica gel, washing with ethyl acetate. The solvent was removed *in vacuo* to yield a light brown solid which was recrystallised from ethyl acetate:heptane (4:1, by volume) to yield the title compound as an off-white crystalline solid, in 85% yield, 53g,

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 2.80-2.83 (t, 2H), 2.92-3.00 (t, 2H), 3.82-3.86 (t, 2H), 3.87-3.96 (t, 2H), 7.14-7.22 (2x d, 4H), 7.70-7.72 (dd, 2H), 7.82-7.84 (dd, 2H) ppm.

Preparation 11

2-[2-[4-(2-Bromo-ethyl)-phenyl]-ethyl]-isoindole-1,3-dione

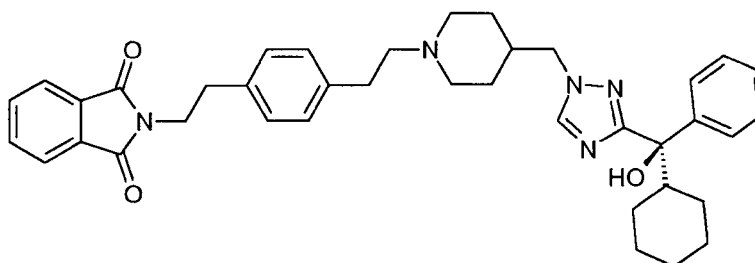


A solution of 2-[2-[4-(2-Hydroxy-ethyl)-phenyl]-ethyl]-isoindole-1,3-dione (Preparation 10, 22.37g) and phosphorus tribromide (8.20g) in toluene (500 mL) was refluxed for 4 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate (300 mL) and carefully quenched with sodium bisulphite/sodium bicarbonate (1:1) in water (100 mL). The organic layer was separated and washed with further sodium bisulphite/sodium bicarbonate (1:1) in water (100 mL), dried over sodium sulphate and concentrated *in vacuo*. The resulting solid (24.26g) was triturated with heptane:tert-butyl methyl ether (100 mL; 9:1, by volume) to give the title compound as a pale green solid, 17.94g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 2.93-3.00 (t, 2H), 3.07-3.18 (t, 2H), 3.53-3.59 (t, 2H), 3.88-3.94 (t, 2H), 7.13-7.23 (2xd, 4H), 7.70-7.73 (dd, 2H), 7.83-7.85 (dd, 2H) ppm.

Preparation 12

2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione



Cyclohexyl-phenyl-(1-piperidin-4-ylmethyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol (Preparation 4, 8.2g, 2.98mmol), 2-{2-[4-(2-Bromo-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindole-1,3-dione (Preparation 11, 7.56g, 21.1mmol) and triethylamine (13.3ml, 95.9mmol) were dissolved in acetonitrile (100ml). After stirring at 90°C for 48 hours the solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between dichloromethane (200ml) and water (200mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98:2:0.2, by volume) and the resulting material then triturated in tert-butyl methyl ether to furnish title compound as a clear solid in 28% yield, 3.4g.

LRMS: APCI ESI m/z 632 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.13 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 7.06-7.17 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.32 (s, 1H) ppm.

Alternatively, the title compound may be prepared according to the following procedure:

Cyclohexyl-phenyl-(1-piperidin-4-ylmethyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol (Preparation 4, 0.40g, 1.13mmol) and 2-{2-[4-(2-Bromo-ethyl)-phenyl]-ethyl}-isoindole-1,3-dione (Preparation 11, 0.404g, 1.13mmol) and diisopropylethylamine (0.59ml, 3.38mmol) were dissolved in methyl ethyl ketone (8mL). After stirring at 90°C for 24 hours the reaction was allowed to cool slowly to room temperature. Crystallisation occurred and the resulting solid was collected by filtration and dried *in vacuo* to yield the title compound as a cream coloured solid, in 74% yield, 0.532g.

LRMS: APCI ESI m/z 632 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.13 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 7.06-7.17 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.32 (s, 1H) ppm.

Alternatively, the title compound was also prepared according to the following procedure:

Methanesulfonic acid 2-{4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-ethyl ester (Preparation 35, 20.00g, 53.56mmol) was dissolved in acetonitrile (80mL) and stirred at room temperature. Sodium iodide (16.06g, 107.12mmol) was added portionwise and the resulting slurry heated to 80°C for 18h. The

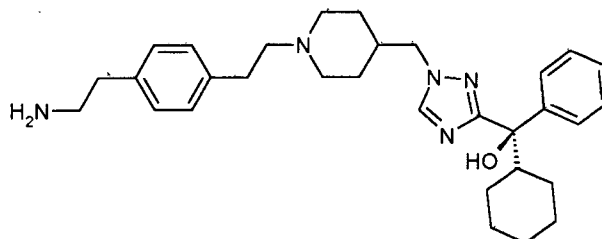
reaction mixture was cooled to 50°C and further acetonitrile (80mL) was added. To this mixture was added cyclohexyl-phenyl-(1-piperidin-4-ylmethyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol (Preparation 4, 15.87g, 53.56mmol) and diisopropylethylamine (9.79mL, 56.24mmol) and heating was continued for 6 hours, then allowed to cool to room temperature. Water (160mL) was added and the resulting slurry stirred overnight at room temperature. The solid was collected by filtration and washed with acetonitrile (5x20mL), then dried *in vacuo* at 45°C for 8 hours to yield the title compound as a brown solid in 68% yield, 20.9g,

LRMS: APCI ESI m/z 632 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.13 (m, 3H), 1.22-1.37 (m, 5H), 1.43 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.90-3.02 (m, 4H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 7.06-7.17 (m, 5H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (m, 4H), 8.32 (s, 1H) ppm.

Preparation 13

(R)-{1-[(1-{2-[4-(2-aminoethyl)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}(cyclohexyl)phenylmethanol



2-[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl]-1H-isindole-1,3(2H)-dione (Preparation 12, 3.4g, 5.38mmol) was suspended in ethanol (20ml) and hydrazine monohydrate (2.61ml, 53.8ml) added. After stirring at reflux for 2 hours, the reaction was cooled to room temperature and the precipitate collected by filtration and washed with ethanol (200ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* to furnish the title compound as a white solid, in 81% yield, 2.57g.

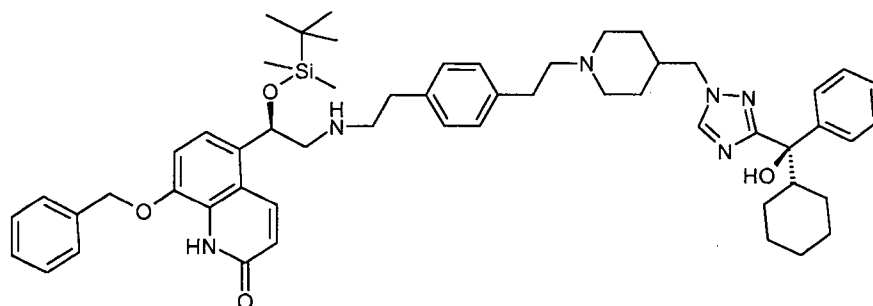
LRMS: ESI m/z 502 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.04-1.75 (m, 14H), 1.90-2.08 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.68 - 2.78 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.96 (d, 2H), 7.09-7.17 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm.

Preparation 14

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]ethyl]amino]ethyl]quinolin-2(1H)-one

25

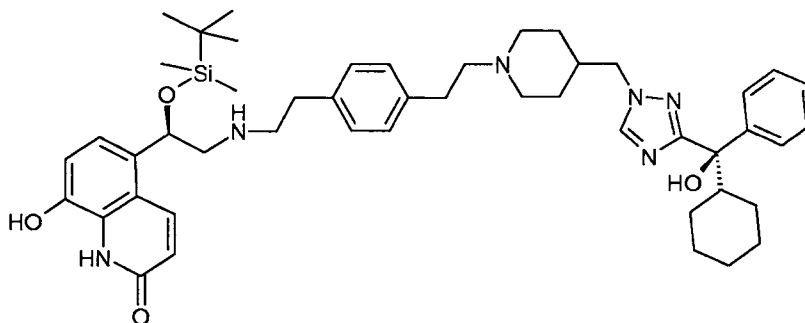


The title compound was prepared from (R)-{1-[(1-{2-[4-(2-aminoethyl)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}(cyclohexyl)phenylmethanol (Preparation 13, 2.57g, 5.12 mmol) and 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (WO2005/09286, 2.50g, 5.12mmol) using the same method as described in preparation 7 to give a white solid, in 40% yield, 2.3g. LRMS: ESI m/z 909 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 1.04-1.76 (m, 14H), 1.93 (m, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 5H), 2.79-2.94 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 4.07 (d, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.65 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.49 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.39 (d, 1H) ppm.

Preparation 15

5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl)ethyl]phenyl)ethyl]amino}ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



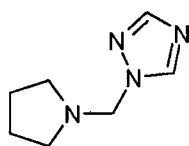
The title compound was prepared from 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl)ethyl]phenyl)ethyl]amino}ethyl]quinolin-2(1H)-one (Preparation 14, 2.30g, 2.81mmol) using the same method as described in preparation 8, to give a yellow solid, in 91% yield, 2.10g.

LRMS: ESI m/z 819 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.02-1.22 (m, 3H), 1.22-1.51 (m, 6H), 1.51-1.76 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.69 - 2.81 (m, 5H), 2.84 - 2.94 (m, 3H), 3.07 (m, 2H), 4.08 (d, 2H), 5.13 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.99-7.11 (m, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.38 (d, 1H) ppm.

Preparation 16

1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazole

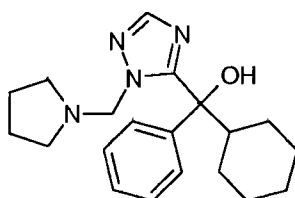


Triazole (10g, 144.8mmol) and pyrrolidine (11.3g, 159.0mmol) were dissolved ethanol (60ml) and formaldehyde (37% aqueous solution, 12.9ml, 159.0mmol) was added. After stirring at reflux for 4 hours reaction was allowed to stand at room temperature for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between dichloromethane (150ml) and water (80mL). The aqueous phase was separated and extracted with additional dichloromethane (80ml). The combined organic layers were washed with brine (100ml), dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a yellow oil, in 55% yield, 12.2g.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 1.75 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H) ppm.

Preparation 17

Cyclohexyl(phenyl)[1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methanol

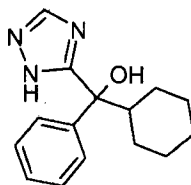


1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazole (Preparation 16, 12.0g, 78.84mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (120mL) and the solution cooled to -78°C . *n*-Butyl lithium (2.5M in hexanes, 34.7ml, 86.7mmol) was then added dropwise over 30 mins. After warming to room temperature and stirring for 1 hour the reaction mixture was cooled to -78°C and a solution of cyclohexyl(phenyl)methanone (16.3g, 86.7mmol) in tetrahydrofuran (30mL) added dropwise. After warming to room temperature over 18 hr, water (100ml) was added and the solvent removed *in vacuo*. The residue was partitioned with ethyl acetate (200ml), the aqueous phase separated and re-extracted with ethyl acetate (2x 200ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a yellow oil, in 100% yield, 27.28g.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 1.00-1.94 (m, 14H), 2.49 (m 1H), 2.71 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.00 (s, 1H) ppm.

Preparation 18

Cyclohexyl(phenyl)1H-1,2,4-triazol-3-ylmethanol



Cyclohexyl(phenyl)[1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methanol (Preparation 17, 27.28g, 80.12mmol) was dissolved in ethanol (400ml) and sodium borohydride (3.03g, 80.1mmol) added

26

WO 2010/004517

PCT/IB2009/052986

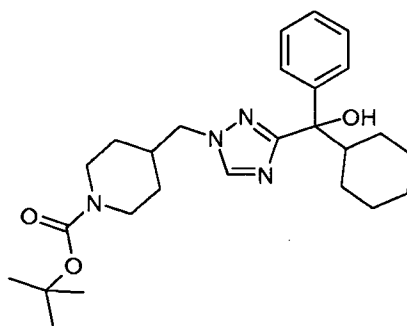
portionwise. After stirring at reflux for 3 hours the reaction was left to cool to room temperature over 18hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate (3:1 to 0:1, by volume) to furnish the title compound as a white foam, in 79% yield, 16.4g.

LRMS: APCI ESI m/z 256 $[M-H]^-$

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ = 0.90-1.80 (m, 10H), 2.46 (m 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 8.00 (s, 1H) ppm.

Preparation 19

Tert-butyl 4-({3-[cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)piperidine-1-carboxylate



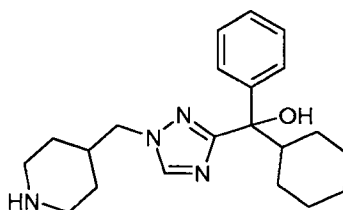
The title compound was prepared from cyclohexyl(phenyl)1H-1,2,4-triazol-3-ylmethanol (Preparation 18, 500mg, 1.94mmol) and tert-butyl 4-(bromomethyl)piperidine-1-carboxylate (649mg, 2.33mmol) using the same method as described in preparation 3, to give a clear oil, in 47% yield, 415mg.

LRMS: APCI ESI m/z 381 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.05-1.45 (m, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.30 (s, 1H) ppm.

Preparation 20

Cyclohexyl(phenyl)[1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methanol



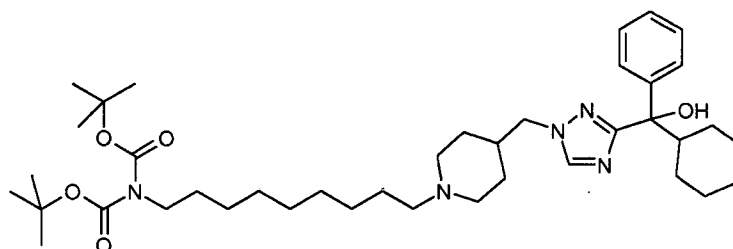
The title compound was prepared from tert-butyl 4-({3-[cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)piperidine-1-carboxylate (Preparation 19, 450mg, 0.990mmol) using the same method as described in preparation 4 to give a clear oil, in 91% yield, 320mg.

LRMS: APCI ESI m/z 378 $[M+Na]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.04 -1.35 (m, 9H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.59-1.75 (m, 3H), 2.03(m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 4.05 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm.

Preparation 21

Di-tert-butyl {9-[4-({3-[cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-piperidin-1-yl]nonyl}imidodicarbonate



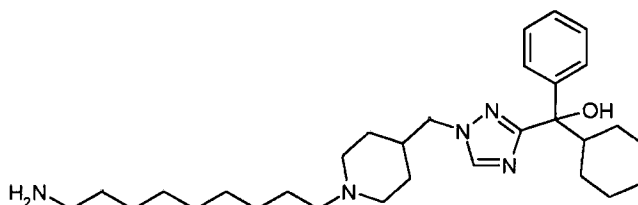
The title compound was prepared from cyclohexyl(phenyl)[1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methanol (Preparation 20, 300mg, 0.846mmol) and di-tert-butyl (9-bromononyl)imidodicarbonate (US04167167, 357mg, 0.846mmol) using the same method as described in preparation 5, to give a white foam, in 61% yield, 360mg.

LRMS: APCI ESI m/z 696 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.14 (m, 4H), 1.23 - 1.37 (m, 18H), 1.46-1.60 (m, 24H), 1.68 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm.

Preparation 22

1-({1-[9-aminononyl]piperidin-4-yl)methyl}-1H-1,2,4-triazol-3-yl)(cyclohexyl)phenylmethanol



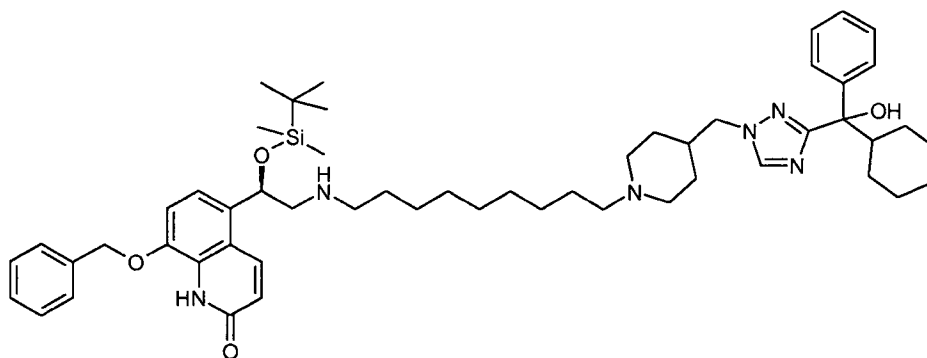
The title compound was prepared from di-tert-butyl {9-[4-({3-[cyclohexyl(hydroxy)phenyl methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl}imidodicarbonate (Preparation 21, 360mg, 0.57mmol) using the same method as described in preparation 6, to give a clear oil, in 90% yield, 230mg.

LRMS: APCI m/z 496 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.12 (m, 4H), 1.22-1.39 (m, 18H), 1.39-1.58 (m, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 4.06 (d, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.31 (s, 1H) ppm.

Preparation 23

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-{{tert-butyl(dimethyl)silyloxy}-2-({9-[4-({3-[cyclohexyl(hydroxy)phenyl methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl}-amino)ethyl}quinolin-2(1H)-one



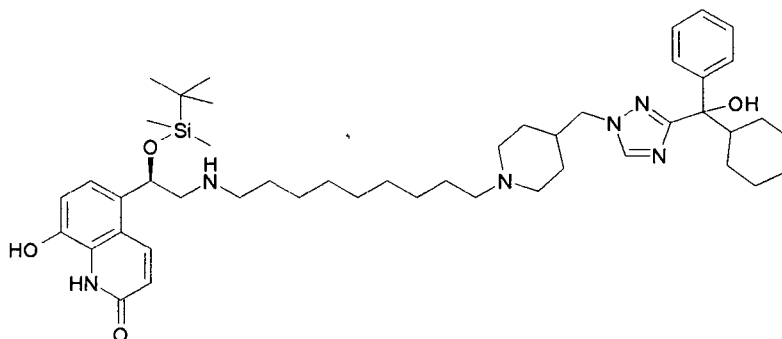
The title compound was prepared from (1-[[1-(9-aminononyl)piperidin-4-yl]methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)(cyclohexyl)phenylmethanol (Preparation 22, 150mg, 0.303mg) and 8-(benzyloxy)-5-[[1-(tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (WO05/09286, 148mg, 0.303mmol) using the same method as described in preparation 7, to give a clear oil, in 24% yield, 66mg.

LRMS: APCI m/z 904 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 0.07 (s, 3H), 0.37 (s, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.32-1.65(m, 22H), 1.76 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 4.35 (m, 2H), 5.52 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.4-7.69 (m, 8H), 7.79 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.74 (d, 1H) ppm.

Preparation 24

5-[[1-(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[9-[4-[[3-(cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



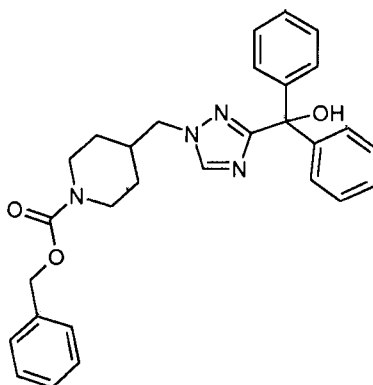
The title compound was prepared from 8-(benzyloxy)-5-[[1-(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[9-[4-[[3-(cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one (Preparation 23, 60mg, 0.066mmol) using the same method as described in preparation 8, to give a clear glass, in 70% yield, 38mg.

LRMS: ESI m/z 813 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 0.05 (s, 3H), 0.35 (s, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.35- 1.62 (m, 22H), 1.68-1.85 (m, 6H), 1.85-2.02 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.23 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.70 (d, 1H) ppm.

Preparation 25

Benzyl 4-[[3-[[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl]methyl]piperidine-1-carboxylate

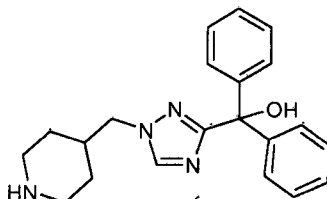


Benzyl 4-(bromomethyl)piperidine-1-carboxylate (5g, 16mmol) was dissolved in dimethylformamide (40ml) and diphenyl-(1H-[1,2,4]triazol-3-yl)-methanol (Tetrahedron: Asymmetry, 8(9), 1491-1500; 1997; 3.35g, 13.65mmol) added, followed by potassium carbonate (3.69g, 26.7mmol). After stirring at 70°C for 18 hours the solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between ethyl acetate (150ml) and water (150mL). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a white solid in 81% yield, 5.2g.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 1.11-1.40 (m, 5H), 1.50-1.77 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.09(m, 2H), 7.23-7.46 (m, 15H), 8.01 (s, 1H) ppm.

Preparation 26

Diphenyl[1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methanol

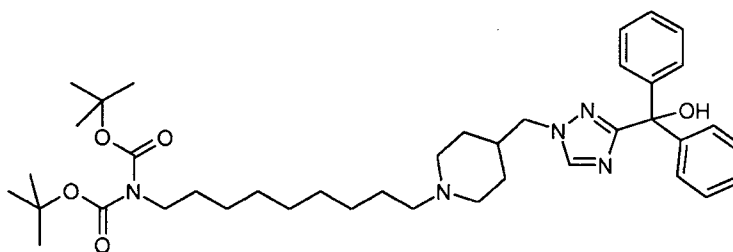


Benzyl 4-((3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidine-1-carboxylate (Preparation 25, 5.2g, 16.78mmol) was dissolved in ethanol (300ml) and ammonium formate (6g) and palladium hydroxide [20wt.%(dry basis) on carbon(wet)] (1g) added. After stirring at reflux for 1 hour the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through arbocel®. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (500ml) and water (500mL). The aqueous layer was separated and then basified with aqueous sodium hydroxide solution (2N, 200ml) and extracted with dichloromethane (500ml). This organic layer was then dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The crude material was recrystallised from acetonitrile to furnish the title compound as a white solid, in 51% yield, 1.9g.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.56 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 7.28-7.47 (m, 11H) ppm.

Preparation 27

Di-tert-butyl {9-[4-((3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]nonyl}imidodicarbonate



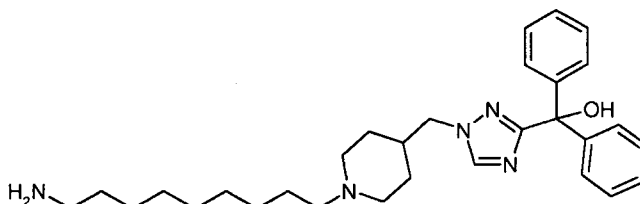
The title compound was prepared from diphenyl[1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methanol (Preparation 26, 2.00g, 5.740mmol) and di-tert-butyl(9-bromononyl) imidodicarbonate (US04167167, 2.42g, 5.740mmol) using the same method as described in preparation 5, to give a clear oil, in 43% yield, 1.7g.

LRMS: APCI ESI m/z 691 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ = 1.18-1.35 (m, 11H), 1.41 (m, 3H), 1.49 (s, 18H), 1.57 (m, 4H), 1.94 (m, 3H), 2.38 (m, 2H) 2.96 (m, 2H) 3.54 (m, 2H), 4.00 (m, 2H) 7.22-7.48 (m, 10H), 7.99 (s, 1H) ppm.

Preparation 28

(1-[[1-(9-aminononyl)piperidin-4-yl]methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)(diphenyl)methanol

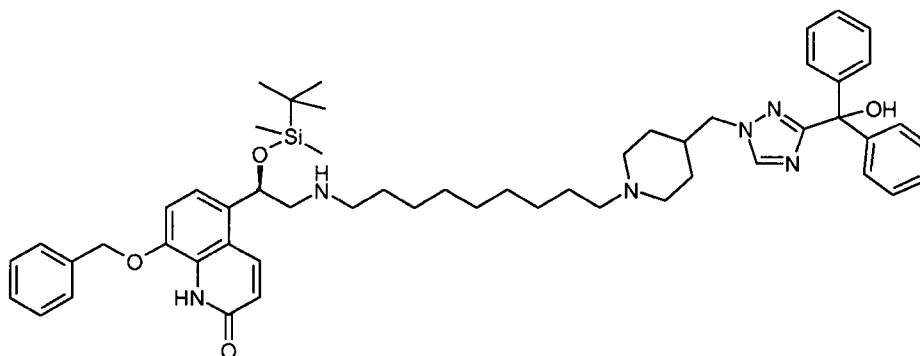


Di-tert-butyl {9-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)piperidin-1-yl]nonyl} imidodicarbonate (Preparation 27, 1.7g, 2.46mmol) was dissolved ethanol (30ml) and hydrogen chloride in ether (2M, 30ml, 60mmol) added. After stirring at room temperature for 18 hours the solvent was removed *in vacuo*, and the residue partitioned between dichloromethane (200ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200ml). The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (90:10:1 to 80:20:2, by volume) to furnish the title compound as a white solid, in 60% yield, 725mg.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.30 (m, 11H), 1.40-1.62 (m, 7H), 1.93 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 7.20-7.36 (m, 10H), 8.36 (s, 1H) ppm.

Preparation 29

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-({9-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl}methyl)piperidin-1-yl]nonyl}amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one

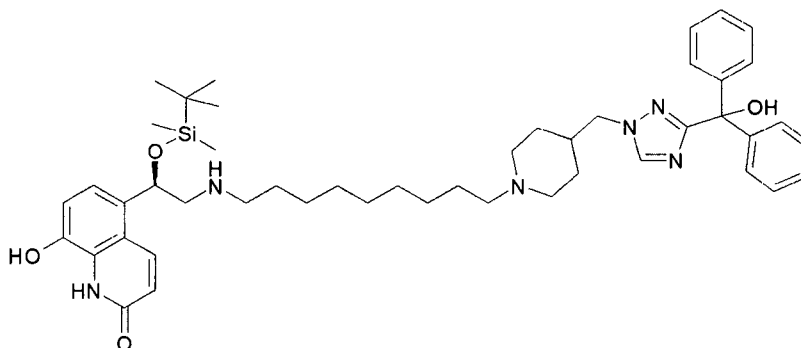


(1-[[1-(9-aminononyl)piperidin-4-yl]methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl)(diphenyl)methanol (Preparation 28, 710mg, 1.45mmol) and 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl] quinolin-2(1H)-one (WO200509286, 708mg, 1.45mmol) were dissolved in dichloromethane (5ml) and dimethylsulphoxide (100μl) and diisopropylethylamine (253μl) added. After stirring in a sealed vessel at 95°C for 48 hours the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (90:10:1, by volume) to furnish the title compound as a clear oil, in 38% yield, 500mg.

LRMS: APCI m/z 898 [M+H]⁺

Preparation 30

5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[9-[4-[(3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino]ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



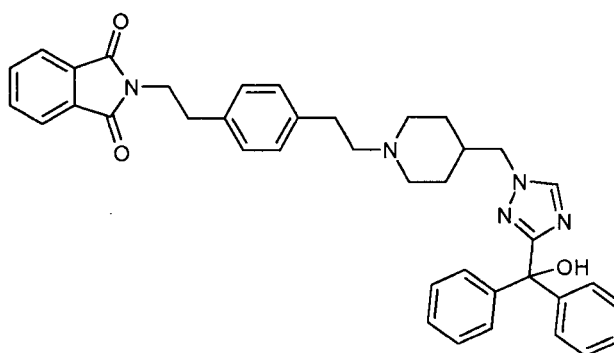
The title compound was prepared from 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[9-[4-[(3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino]ethyl] quinolin-2(1H)-one (Preparation 29, 500mg, 0.056mmol) using the same method as described in preparation 8, to give a yellow glass, in 59% yield, 267mg.

LRMS: ESI m/z 807 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 0.00 (s, 3H), 0.20(s, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.06-1.82 (m, 18H), 2.19 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 7.13-7.48 (m, 7H), 7.58 (m, 4H), 8.17 (m, 1H), 8.50 (m, 1H) ppm.

Preparation 31

2-[2-(4-[2-[4-[(3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl]phenyl)ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione



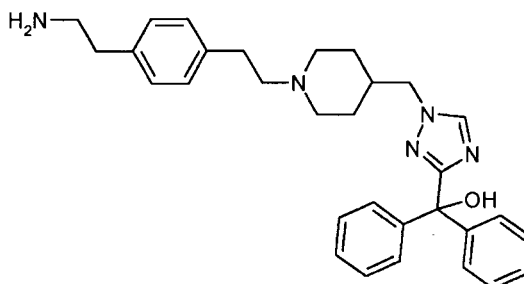
The title compound was prepared from diphenyl[1-(piperidin-4-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methanol (Preparation 26, 778mg, 2.23mmol) and 2-{2-[4-(2-bromoethyl)phenyl]ethyl}-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Preparation 11, 800mg, 2.23mmol) using the same method as described in preparation 12, to give a white solid, in 71% yield, 1.00g.

LRMS: ESI m/z 627 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.24-2.03 (m, 7H), 2.54 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.29 (m, 7H), 7.44 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.99 (s, 1H) ppm.

Preparation 32

1-[(1-{2-[4-(2-aminoethyl)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl](diphenyl)methanol



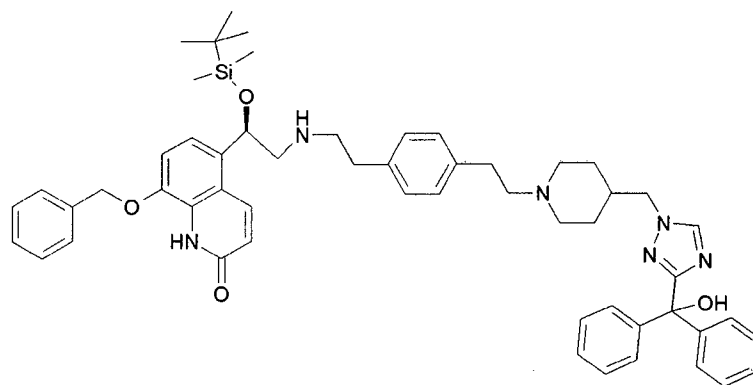
The title compound was prepared from 2-[2-(4-{2-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]ethyl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Preparation 31, 1.0g, 1.59mmol) using the same method as described in preparation 13, to give a colourless oil, in 75% yield, 790mg.

LRMS: ESI m/z 497 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.37 (m, 2H) 1.58 (m, 2H) 1.93 (m, 1H) 2.05 (m, 2H) 2.54 (m, 2H) 2.73 (m, 4H) 2.83 (m, 2H) 3.02 (m, 2H) 4.09 (d, 2H) 7.13 (m, 4H) 7.26 (m, 6H) 7.33 (m, 4H), 8.38 (s, 1H) ppm.

Preparation 33

8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]ethyl]-amino}ethyl]quinolin-2(1H)-one



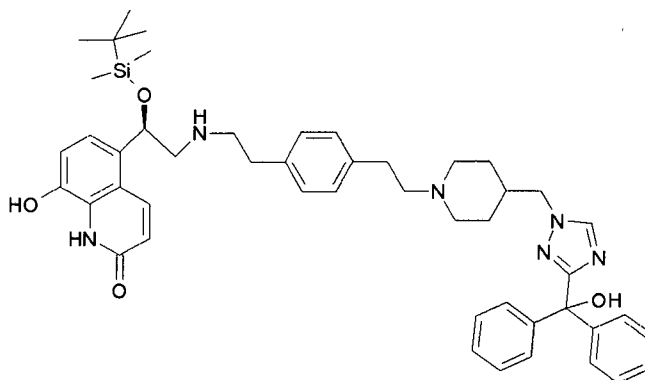
The title compound was prepared from {1-[(1-{2-[4-(2-aminoethyl)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-3-yl}(diphenyl)methanol (Preparation 32, 590mg, 1.2mmol) and 8-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]quinolin-2(1H)-one (WO2005/09286, 581mg, 1.19mmol) using the same method as described in preparation 7, to give a white solid, in 67% yield, 740mg.

LRMS: ESI m/z 903 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.69-2.94 (m, 8H), 3.03 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.35 (m, 7H), 7.50 (m, 2H), 8.40 (s, 2H) ppm.

Preparation 34

5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl}phenyl)ethyl]amino]ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



8-(benzyloxy)-5-[(1R)-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl}phenyl)ethyl]amino]ethyl]quinolin-2(1H)-one (Preparation 33, 740mg, 0.82mmol), palladium hydroxide [20wt.%(dry basis) on carbon(wet)] (23mg, 0.164mmol) and methylcyclohexyldiene (231mg, 2.46mmol) were dissolved in MeOH (20ml). After stirring at 50°C for 18 hours, additional methylcyclohexyldiene (115.5mg, 1.23mmol) was added and stirring continued at 50°C for a further 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool, filtered through arboce[®] and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as yellow solid, in 87% yield, 580mg.

LRMS: ESI m/z 814 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = -0.28 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.38(m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.70-2.96 (m, 8H), 3.05 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.14 (m,

30

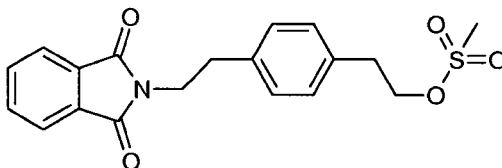
WO 2010/004517

PCT/IB2009/052986

1H), 6.59 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.35 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.40 (s, 1H) ppm.

Preparation 35

Methanesulfonic acid 2-{4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-phenyl}-ethyl ester

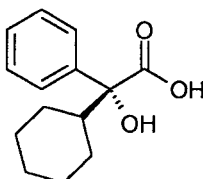


A solution of 2-{2-[4-(2-hydroxy-ethyl)phenyl]-ethyl}-isoindole-1,3-dione (Preparation 10, 21.0g, 71.25mmol) in methyl ethyl ketone (315mL) was cooled to 0°C. Triethylamine (14.9mL, 106.87mmol) was added followed by the dropwise addition of methane sulfonyl chloride (6.07mL, 78.37mmol). The reaction was stirred at 0-4°C for 1 hour and then allowed to warm to room temperature. An aqueous solution of potassium carbonate (1M, 210mL) was added and the mixture stirred. The organic and aqueous layers were separated and the aqueous re-extracted with methyl ethyl ketone (50mL). The combined organic layers were concentrated to 40mL by distillation. *Tert*-butyl methyl ether (300mL) was slowly added to the hot solution causing crystallisation to occur. The mixture was allowed to cool to room temperature and then allowed to stir for 72 hours. The solid was removed by filtration and washed with *tert*-butyl methyl ether (3x 25mL). The solid was dried *in vacuo* at 45°C for 4 hours to yield the title compound as a light brown solid, in 92% yield, 24.6g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 2.82 (s, 3H), 2.96-3.02 (m, 4H), 3.89-3.93 (t, 2H), 4.37-4.40 (t, 2H), 7.13-7.23 (2xd, 4H), 7.70-7.72 (dd, 2H), 7.81-7.83 (dd, 2H) ppm.

Preparation 36

(2R)-Cyclohexyl-hydroxy-phenyl-acetic acid



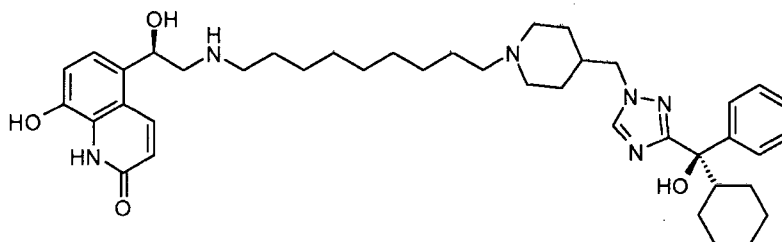
To a slurry of D-tyrosine methyl ester (90.0g, 460mmol) in acetonitrile (810ml) and water (65ml) was added racemic 2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phenylacetic acid (216.0g, 921mmol). The mixture was heated to reflux for 1 hour and then allowed to cool to room temperature overnight. The mixture was further cooled to 4°C for 4 hours and then filtered, washing with cold acetonitrile (400ml) to yield a white solid (169.9g). This solid was partitioned between methyl *tert*-butyl ether (1.35L) and 0.5M aqueous hydrochloric acid (765ml, 1eq). The organic layer was separated and washed with 0.5M aqueous hydrochloric acid (380ml, 0.5eq), dried over sodium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as a white solid, 84.5g.

LRMS: APCI ESI *m/z* 233 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.95-1.14 (m, 4H), 1.19-1.29 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 3H), 1.69-1.78 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H) ppm.

EXAMPLES**Example 1**

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



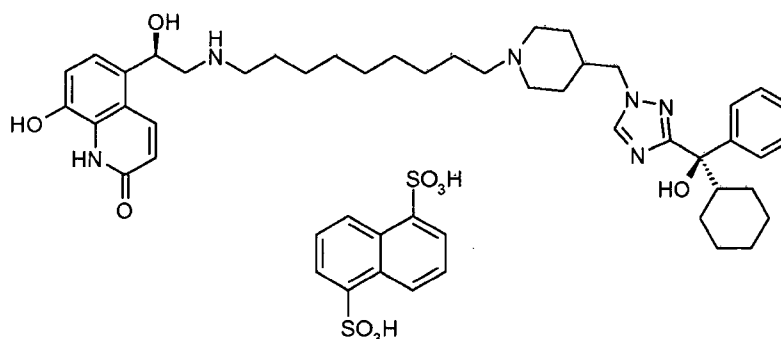
5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-({9-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Preparation 8, 13.06g, 16.06mmol) was dissolved in methanol (430ml) and ammonium fluoride (2.97g, 80.3mmol) was added. After stirring at 40°C for 18 hours the solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane/methanol (950ml/50ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (500mL). The organic layer was separated and the aqueous layer further extracted with dichloromethane/methanol (450ml/50ml). The combined organic layers were dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (90:10:1, by volume) to furnish the title compound as a yellow foam, in 72.3% yield, 8.12g.

LRMS: ESI m/z 699 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ =: 1.05-1.77 (m, 28H), 1.98 (m, 3H), 2.35 (m, 3H) 2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15-7.27 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.38 (d, 1H) ppm.

Example 1a

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one; naphthalene-1,5-disulfonate salt



5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Example 1, 2.0g, 2.86mmol) was dissolved in methanol (15ml) and a solution of naphthalene-1,5-disulfonic acid (825.0mg, 2.86mmol) in water (3ml) added dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting solid was removed by filtration and dried *in vacuo* to yield 2.03g of white solid. 50mg of this material was

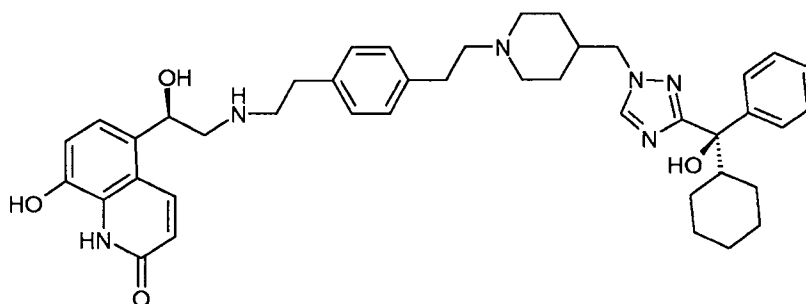
31

treated with methanol:water (70:30 by volume, 1ml) and the resulting suspension heated to 70°C and then slow cooled to 20°C over 24 hours. The solid was recovered by filtration, washing with water and dried *in vacuo* to yield the title compound as a crystalline white solid, 19mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ =: 0.95-1.70 (m, 28H), 1.96-2.29 (m, 3H), 2.71-3.13 (m, 7H), 3.42 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.89 (d, 2H) ppm.

Example 2

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl]phenyl)ethyl]amino}-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one



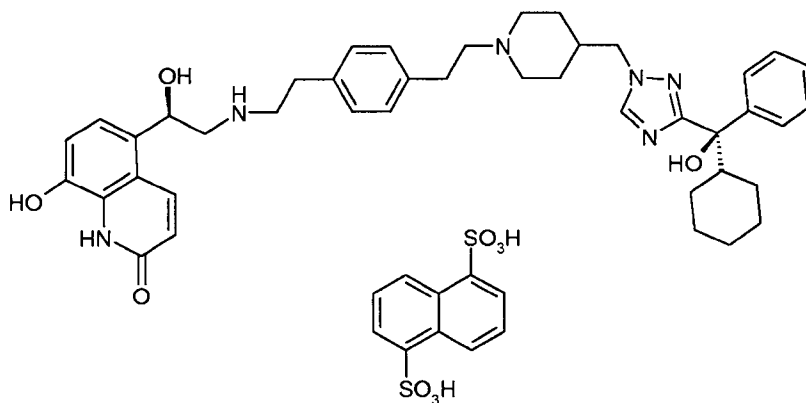
The title compound was prepared from 5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl]phenyl)ethyl]amino}ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Preparation 15, 2.30g, 2.81mmol) using the same method as described in example 1, to give a yellow solid, in 77% yield, 1.40g.

LRMS: ESI *m/z* 705 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ= 1.08-1.48 (m, 9H), 1.48-1.81 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.66-2.97 (m, 8H), 3.04 (m, 2H), 4.07 (d, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.07 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.31 (m, 2H) ppm.

Example 2a

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl]phenyl)ethyl]amino}-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one; naphthalene-1,5-disulfonate salt



5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl]phenyl)ethyl]amino}-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Example 2, 935 mg, 1.33

mmol) was dissolved in methanol (10 mL). A solution of 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (478 mg, 1.33 mmol) in methanol (5 mL) was added and the precipitate that formed was redissolved by adding water (5 mL) and heating. The resulting solution was evaporated *in vacuo*, re-suspended in methanol (50 mL) and heated to reflux for 30 seconds. The supernatant was decanted from the residue and the residue re-suspended in methanol (50 mL) and heated at reflux with stirring for 4 days. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to provide the title compound as a colourless crystalline solid, 990 mg.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0.94-1.49 (m, 8H), 1.50-1.74 (m, 6H), 1.99-2.12 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.83-3.01 (m, 6H), 3.04-3.24 (m, 6H), 3.49-3.59 (m, 2H), 4.05-4.11 (d, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 6.14-6.19 (d, 1H), 6.57-6.59 (d, 1H), 6.97-6.99 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 6H), 7.24-7.28 (t, 2H), 7.39-7.43 (t, 2H), 7.56-7.58 (d, 2H), 7.94-7.96 (d, 2H), 8.15-8.18 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.59-8.74 (bm, 2H), 8.88-8.90 (d, 2H), 9.04-9.19 (bm, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.45 (s, 1H) ppm.

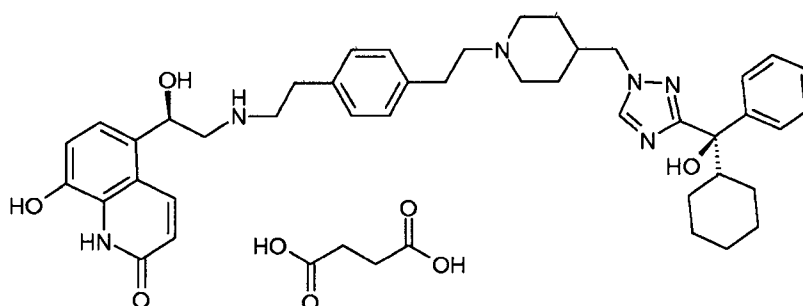
The crystalline form produced by the process described above (Form 1) also has the characteristics shown in the corresponding Powder X-ray diffraction pattern of Figure 1/1. The main characteristic peaks are at 12.7, 18.1, 21.0, 22.2 and 23.6 degrees 2-theta $\pm$ 0.1 degrees 2-theta and are further given in table 1 below.

Table 1 – Characteristic PXRD peaks for Example 2a

Angle ($^{\circ}2\theta$)	Intensity %	Angle ($^{\circ}2\theta$)	Intensity %	Angle ($^{\circ}2\theta$)	Intensity %
3.166	14.4	15.284	30.5	22.165	84.3
6.362	14.4	16.044	26.5	23.557	96.6
9.533	15.9	16.981	55.5	24.709	45.6
10.568	10.4	17.206	54.3	25.052	43.3
10.991	13.2	17.634	46.5	25.627	61.7
11.698	25.4	18.066	100	26.362	49.2
11.976	18.6	19.147	46.9	27.234	41.6
12.729	81.7	19.459	62.3	30.136	25.1
13.487	21.8	20.563	46.6	30.626	24.3
14.306	15.9	20.962	80.6	31.097	22.7
15.03	26.6	21.204	70.2	35.593	18.5

Example 2b

5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl]ethyl)phenyl]ethyl]amino}-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one; succinate salt

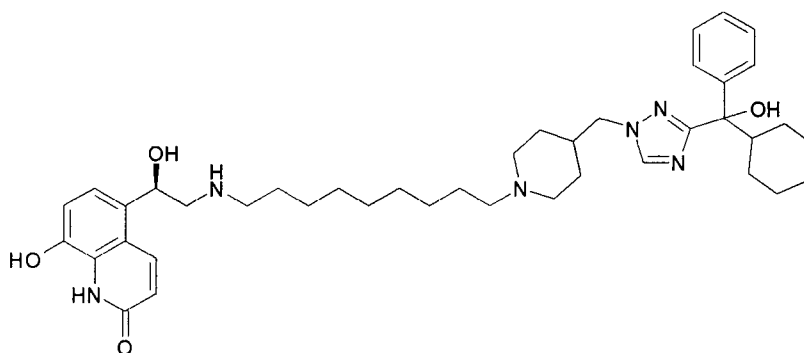


5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4-((3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)piperidin-1-



L





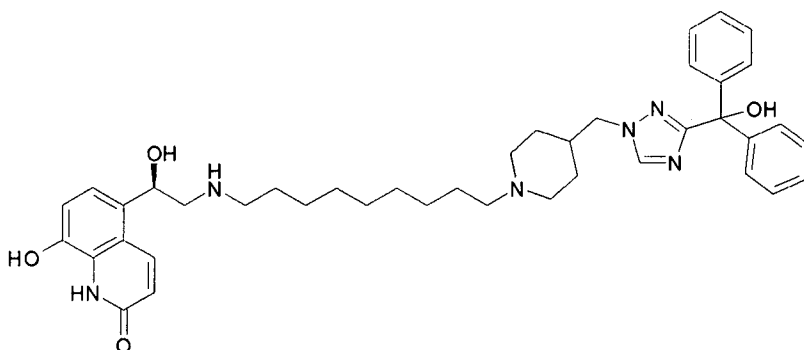
The title compound was prepared from 5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(9-[4-[(3-cyclohexyl(hydroxy)phenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Preparation 24, 18mg, 0.022mmol) using the same method as described in example 1, to give a clear glass, in 65% yield, 10mg.

LRMS:APCI ESI m/z 699 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ =: 1.07-1.76 (m, 30H), 1.98 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 4.07 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, 1H) ppm.

Example 4

8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-[(9-[4-[(3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one



The title compound was prepared from 5-[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(9-[4-[(3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]nonyl]amino)ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Preparation 30, 260mg, 0.322mmol) using the same method as described in Example 1, to give a yellow glass, in 49% yield, 110mg.

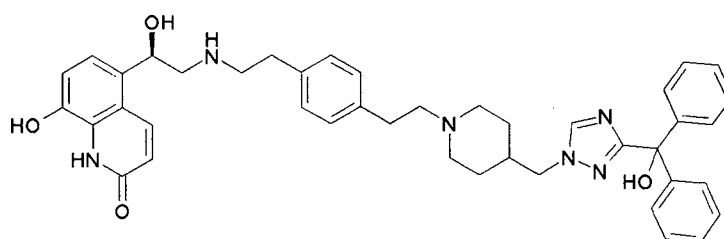
LRMS:APCI ESI m/z 693 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ =: 1.24-1.39 (m, 12H), 1.42-1.62 (m, 6H), 1.87-2.03 (m, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 4.07 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.17-7.30 (m, 7H), 7.30-7.37 (m, 4H), 8.35 (m, 2H) ppm.

Example 5

8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-{[2-(4-[2-[4-[(3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl]ethyl]phenyl)ethyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one

33



The title compound was prepared from 5-[[[(1R)-1-[[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]ethyl]amino]ethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one (Preparation 34, 580mg, 0.71mmol) using the same method as described in example 1, to give a yellow solid, in 60% yield, 300mg.

LRMS:APCI ESI m/z 699 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.37(m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 3.04 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.05 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.34 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.38 (s, 1H) ppm.

Binding affinity assessment at the human recombinant M_3 muscarinic receptor

Membrane preparation

Cell Pellets from CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human muscarinic M_3 receptor were homogenised in 20mM HEPES (pH7.4) and centrifuged at 48000 x g for 20min at 4°C. The pellet was re-suspended in buffer and the homogenisation and centrifugation steps repeated. The resulting pellet was re-suspended in 1ml buffer per 1ml original packed cell volume and the homogenisation step repeated. Protein estimation was carried out on the suspension and 1ml aliquots of ~1mg/ml frozen at -80°C.

hM_3 competition binding Assay Protocol

Membranes (5 μ g/well) were incubated with ^3H -NMS (at a concentration 5 x K_D) plus/minus test compound for 24hr at RT (room temperature) in a 1ml polystyrene 96-well deep well block. The final assay volume was 200 μ l, comprising of: 20 μ l plus/minus test compound; 20 μ l ^3H -NMS (Perkin Elmer NEN 636) and 160 μ l membrane solution. Total Binding was defined with 0.1% DMSO; Non-Specific Binding was defined with 1 μ M Atropine. Assay buffer was 20mM Hepes (pH 7.4).

Once all assay components were added, plates were covered and incubated at room temperature for 24 hrs with shaking. The assay was terminated by rapidly filtering through GF/B Unifilter plates pre-soaked with 0.5% polyethylenimine, using a Packard filtermate harvester, the filter plate was then washed with 3x1ml 4°C assay buffer. The filter plates were dried at 45°C for 1hour. The bottoms of the filter plates were sealed and 50 μ l/well of Microscint '0' added, the top of the plates were sealed with a Topseal. Following 90mins, the plates were read on an NXT Topcount (1 minute read time per well).

The resulting data was expressed as a percentage of the specific binding (Specific binding = Total binding – Non-Specific Binding). % specific binding versus test compound concentration was plotted to determine an IC_{50} from a sigmoid curve using an in-house data analysis programme. IC_{50} values corrected to K_i values by applying the Cheng-Prusoff equation:

Cheng-Prusoff equation:

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

where IC_{50} is the concentration of unlabelled drug which inhibits by 50% the specific radioligand binding. $[L]$ is the free radioligand concentrations and K_D and K_i are the equilibrium dissociation constants of the radioligand and unlabelled drug respectively.

Functional assessment of agonist potency and efficacy using a whole cell cAMP assay in CHO cells expressing the h β_2 receptor

Cell Culture

CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human adrenergic β_2 receptor were maintained in growth media composed of F12:DMEM (Gibco 21331-020) containing 10% Foetal Bovine Serum (FBS: Sigma F4135), 10 μ g/ml puromycin (Sigma P8833), 0.1mg/ml Geneticin G418 (Sigma G7034) and 2mM L-glutamine (Sigma G7513). The cells were kept in sterile conditions at 37°C, in an atmosphere containing 5% CO₂.

h β_2 cAMP Assay Protocol

Cells were harvested for assay when they reached 80-90% confluency using trypsin 0.25% (Sigma T4049) incubated with the cells for 5 min at 37°C in an atmosphere containing 5% CO₂. Detached cells were collected in warmed growth media (composition described above), and re-suspended in assay media (F12:DMEM (Gibco 21331-020) containing 1% Foetal Bovine Serum (FBS: Sigma F4135) and 2mM L-glutamine (Sigma G7513)) to give a viable cell concentration of 0.25x10⁶ cells/ml. 100 μ l of this suspension was added to each well of a tissue culture treated 96 well view-plate (PerkinElmer 6005181) and the plate incubated in an atmosphere containing 5% CO₂ at 37°C overnight. The following day, cells were washed (4 x 200 μ l, Skatron Skanstacker 300) with Phosphate Buffered Saline (PBS). The plates were then pat dried and the media replaced with 50 μ l PBS plus 0.5mM isobutylmethylxanthine (IBMX) (Sigma I5879) before returning to the incubator for 30mins. The PBS plate wash procedure was repeated, followed by the addition of 50 μ l PBS plus 0.5mM IBMX and 50 μ l PBS plus 2% DMSO and the plates returned to the incubator for 30mins. Concentration ranges of test compounds were prepared in PBS containing 2% DMSO. The PBS plate wash procedure was repeated, and then 50 μ l PBS plus 0.5mM IBMX was added to the assay plates, followed by the addition of 50 μ l of each compound test concentration to the appropriate well. 50 μ l per well of 2% DMSO or 200nM Formoterol was added to the control wells, giving a final assay concentration of 1% DMSO or 100nM Formoterol. Plates were returned to the incubator for a further 30mins. At the end of the incubation period the PBS plate wash procedure was repeated a final time as described above. The plates were pat dried and 30 μ l per well PBS added followed by 40 μ l per well cAMP II ED/Substrate mix and 40 μ l per well cAMP II EA-Ab/lysis mix (DiscoverX 90-0034-03). The plates were then incubated in the dark for a minimum of 4 hours at room temperature. The plates were read using a Fusion plate reader (luminescence protocol, each well read for 1 second). Concentration effect curves were plotted and EC₅₀ & E_{max} values determined using a 4-parameter sigmoid fit generated using an in-house data analysis programme. Formoterol and salmeterol were run in every assay as reference standards.

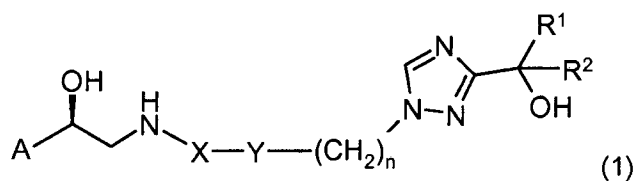
3A

It has thus been found that compounds of formula (1) according to the present invention that have been tested in the above assays show h β_2 receptor agonist activity and hM $_3$ receptor antagonist activity as listed in the table below:

Example Number	CHO cell h β_2 cAMP EC $_{50}$ (nM)	CHO cell h β_2 cAMP E $_{max}$ (%)	CHO cell hM $_3$ binding Ki (nM)
1	14.0	103	0.570
2	21.6	106	0.153
3	20.6	91	0.924
4	13.0	90	0.505
5	116	95	2.49

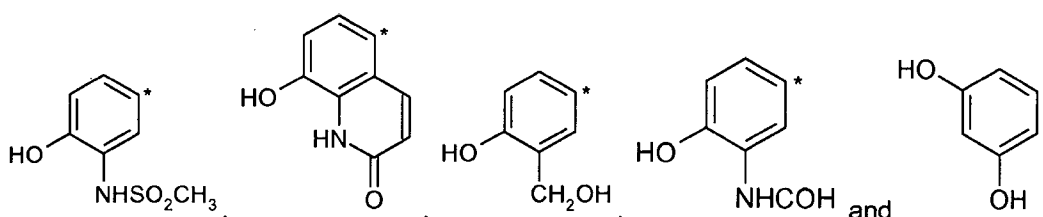
CLAIMS

1. A compound of general formula (1),



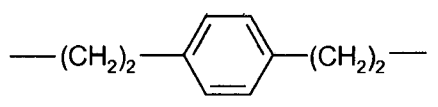
wherein:

A is selected from:

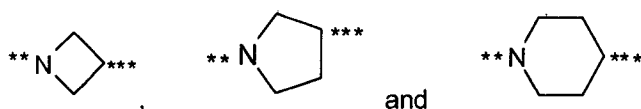


wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxy;

X is $-(CH_2)_m-$ where m is an integer comprised between 7 to 12 inclusive, or is of formula:



Y is selected from



wherein ** and *** represent the attachment points, ** being linked to X;

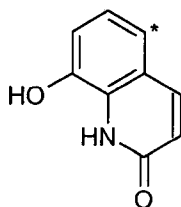
n is 0 or 1;

R¹ is selected from cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, furanyl and thiophenyl; and,

R² is selected from phenyl, furanyl and thiophenyl;

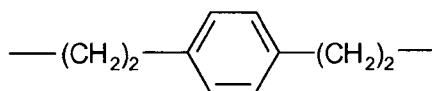
or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts.

2. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, wherein A is of formula:

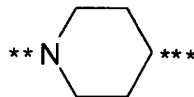


wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxyl.

3. A compound according to claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, wherein X is $-(CH_2)_9-$ or is of formula:



4. A compound according to any one of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, wherein X is of formula:



wherein $**$ and $***$ represent the attachment points, $**$ being linked to X.

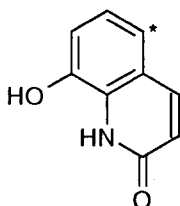
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, wherein R^1 is phenyl or cyclohexyl.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, wherein R^2 is phenyl.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, wherein n is 1.

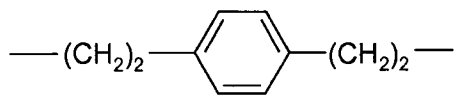
8. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, wherein:

A is of formula:

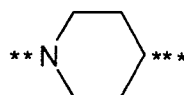


wherein * represent the attachment point of A to the carbon bearing the hydroxy;

X is $-(\text{CH}_2)_9-$ or is of formula:



Y is of formula:



wherein $**$ and $***$ represent the attachment points, $**$ being linked to X;

n is 1;

R^1 is cyclohexyl or phenyl and R^2 is phenyl.

9. A compound according to claim 1 which is selected from the group consisting of:

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one,
 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one; naphthalene-1,5-disulfonate salt,
 5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one,
 5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one naphthalene-1,5-disulfonate salt,
 5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one succinate salt,
 5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl]amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one fumarate salt,
 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one,
 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-({9-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}nonyl)amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one, and
 8-hydroxy-5-[(1R)-1-hydroxy-2-([2-(4-{2-[4-({3-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl]amino)ethyl]quinolin-2(1H)-one.

10. A compound according to claim 1 which is 5-[(1R)-2-([2-(4-{2-[4-({3-[(R)-cyclohexyl(hydroxy)phenylmethyl]-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl)ethyl] amino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1H)-one naphthalene-1,5-disulfonate salt.

11. A pharmaceutical composition comprising at least an effective amount of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt.

12. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, for use as a medicament.

13. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal,

26

or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis;

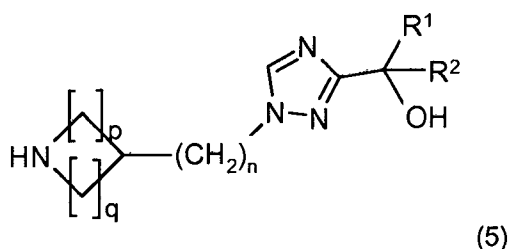
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema;
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension;
- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis;
- acute lung injury; and
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

14. A combination of a compound according to any one of claims 1 to 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt, with other therapeutic agent(s) selected from:

- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists;
- (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄;
- (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists;
- (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use;
- (e) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors;
- (f) Beta 2 receptor agonists;
- (g) muscarinic M3 receptor antagonist or anticholinergic agents;
- (h) Dual compounds active as β_2 agonists and muscarinic M3 receptor antagonists;
- (i) Theophylline;
- (j) Sodium cromoglycate;
- (k) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs);
- (l) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase;
- (m) Oral and inhaled glucocorticosteroids;
- (n) Dissociated agonists of the corticoid receptor (DAGR);
- (o) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities;
- (p) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents;
- (q) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists;

- (r) Kinin-B₁ - and B₂ -receptor antagonists;
- (s) Immunosuppressive agents, including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine;
- (t) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs);
- (u) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists;
- (v) Protease inhibitors such as elastase inhibitors;
- (w) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists;
- (x) Inhibitors of urokinase;
- (y) Compounds that act on dopamine receptors, such as D2 agonists;
- (z) Modulators of the NFκβ pathway, such as IKK inhibitors;
- (aa) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinase, JAK kinase, syk kinase, EGFR or MK-2;
- (bb) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive;
- (cc) Agents, which enhance responses to inhaled corticosteroids;
- (dd) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract;
- (ee) HDAC inhibitors;
- (ff) CXCR2 antagonists;
- (gg) Integrin antagonists;
- (hh) Chemokines;
- (ii) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors;
- (jj) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists;
- (kk) Inhibitors of thromboxane;
- (ll) Inhibitors of PGD₂ synthesis and PGD₂ receptors (DP1 and DP2/CRTH2);
- (mm) Niacin; and
- (nn) Adhesion factors including VLAM, ICAM, and ELAM.

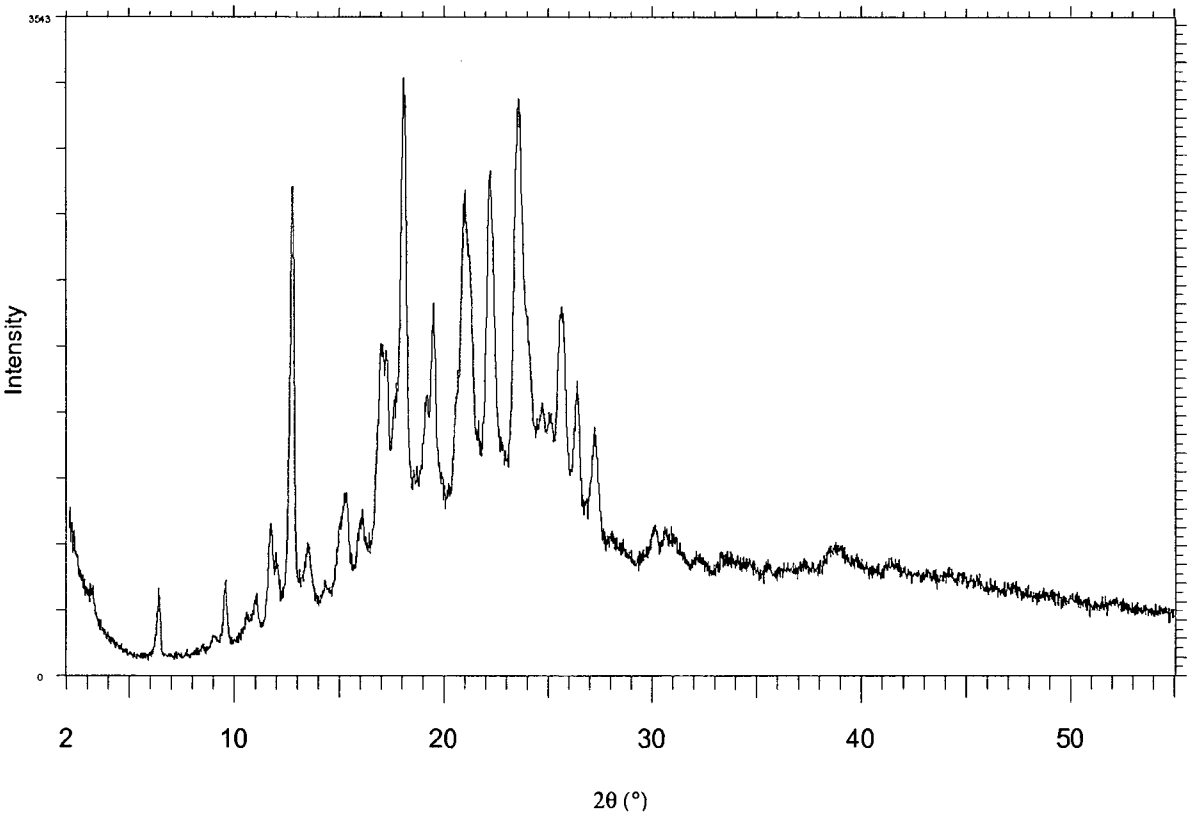
15. A compound of formula:



where p and q are independently selected from 1 or 2 and n, R¹ and R² are as defined in claim 1.

37

FIG. 1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/052986

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D249/08 C07D401/12 C07D401/04 C07D401/06 C07D401/14
A61K31/4196 A61K31/4709 A61K31/454 A61P11/00 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/023157 A (ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; ASTRAZENECA AB [SE]; BULL RICHARD JAMES [G] 28 February 2008 (2008-02-28) claims; example 23	1-15
Y	WO 2004/089892 A (THERAVANCE INC [US]; MAMMEN MATHAI [US]; HUGHES ADAM [US]) 21 October 2004 (2004-10-21) the whole document	1-15
Y	WO 2004/074246 A (THERAVANCE INC [US]; MAMMEN MATHAI [US]; DUNHAM SARAH [US]; HUGHES ADA) 2 September 2004 (2004-09-02) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2009

Date of mailing of the international search report

02/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

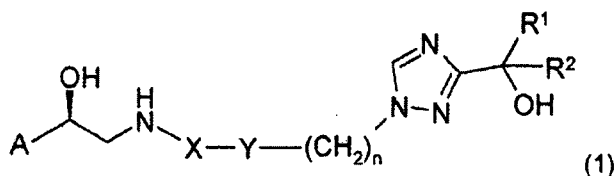
PCT/IB2009/052986

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008023157 A	28-02-2008	NONE	
WO 2004089892 A	21-10-2004	EP 1615881 A2 JP 2006522134 T	18-01-2006 28-09-2006
WO 2004074246 A	02-09-2004	AU 2004213411 A1 BR PI0407508 A CA 2515777 A1 EP 1594860 A2 EP 1592685 A1 EP 1615889 A2 IS 7964 A JP 2006517971 T JP 2006518739 T JP 2006517978 T JP 2007119496 A KR 20050102114 A MX PA05008528 A NZ 541579 A RU 2330841 C2 WO 2004074276 A1 WO 2004074812 A2	02-09-2004 14-02-2006 02-09-2004 16-11-2005 09-11-2005 18-01-2006 28-07-2005 03-08-2006 17-08-2006 03-08-2006 17-05-2007 25-10-2005 20-10-2005 29-08-2008 10-08-2008 02-09-2004 02-09-2004

BA

DERIVADOS DE TRIAZOL ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES

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



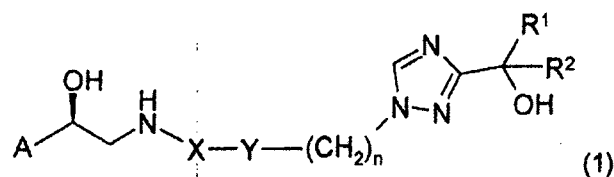
- 5 en la que A, X, Y, n, R¹ y R² tienen los significados que se indican a continuación y a procedimientos e intermedios para la preparación de composiciones que los contienen y los usos de tales derivados.

Los agonistas de β_2 adrenérgico y los antagonistas muscarínicos colinérgicos son agentes terapéuticos bien establecidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias obstructivas tales como EPOC y asma. En la actualidad, los agonistas de β_2 que se usan inhalados incluyen tanto agentes de corta duración, tales como salbutamol (cuatro veces al día) y terbutalina (tres veces al día) como de larga duración, tales como salmeterol y formeterol (dos veces al día) y producen broncodilatación mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos en el músculo liso de las vías respiratorias. Los antagonistas muscarínicos inhalados en el uso clínico incluyen bromuro de ipratropium de corta duración (cuatro veces al día), bromuro de oxitropium (cuatro veces al día) y tiotropium de larga duración (cada día). Los antagonistas muscarínicos producen broncodilatación inhibiendo el tono colinérgico de las vías respiratorias, principalmente antagonizando la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos presentes en el músculo liso de las vías respiratorias. Numerosos estudios publicados han demostrado que la administración combinada de agonistas de β_2 inhalados con antagonistas

muscarínicos inhalados (tanto de corta como de larga duración) a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva da como resultado mejoras superiores en las medidas de la función pulmonar, síntomas y calidad de vida comparado con pacientes que reciben una sola clase de agente. Hasta la fecha los estudios se han limitado a estudios de combinación con agentes farmacológicos únicos, sin embargo la combinación de ambas farmacologías en una sola molécula sería deseable, ya que podría aumentar la eficacia broncodilatadora con un índice terapéutico similar al de los agentes solos o una eficacia similar con un índice terapéutico superior. Además, combinando ambas farmacologías en una sola molécula permitiría el potencial para la combinación con agentes anti-inflamatorios, ofreciendo de esta manera una terapia triple a partir de un solo inhalador.

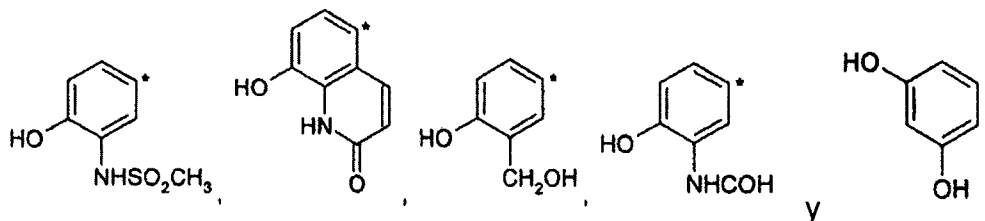
Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos alternativos activos como los agonistas del recetor beta 2 y antagonistas muscarínicos, que sean adecuados para el tratamiento de enfermedades respiratorias, de preferencia por inhalación. Dichos compuestos tendrían un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo en términos de potencia, farmacocinética o duración de la acción. Además, como estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de enfermedades crónicas, tales como asma o EPOC, deberían tener de preferencia un potencial reducido para la interacción con compuestos co-administrados.

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



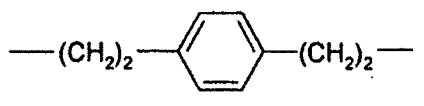
en la que:

A se selecciona entre:

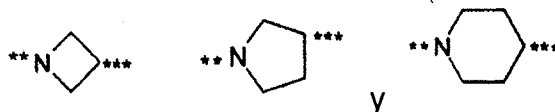


en las que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo;

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



Y se selecciona entre



- 10 en las que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X;
n es 0 ó 1;
 R^1 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furanilo y tiofenilo; y,
 R^2 se selecciona entre fenilo, furanilo y tiofenilo;
o sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos farmacéuticamente
15 aceptables de dichos compuestos o sales.

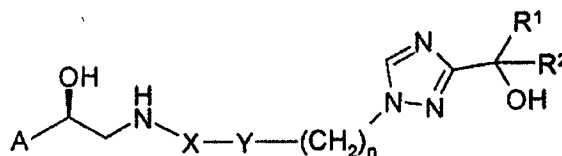
Los compuestos de fórmula (1) son agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y antagonistas del receptor muscarínico que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que implican dichos receptores, mostrando una potencia excelente, en particular
20 cuando se administran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

Pueden prepararse compuestos de fórmula (1) de una diversidad de

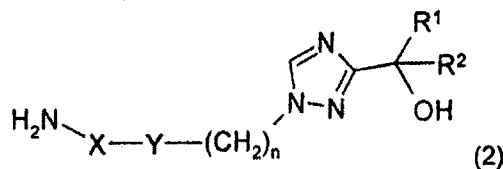
maneras. Las rutas mostradas a continuación ilustran una de tales maneras de preparar estos compuestos, en los que A, X, Y, n, R¹ y R² son como se ha definido anteriormente para los compuestos de la fórmula (1), a menos que se indique otra cosa. El especialista en la técnica apreciará que otras rutas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

(1)

El derivado de amina de fórmula (1):

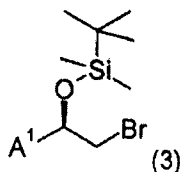


puede prepararse por reacción de una amina de fórmula (2):



10

con un bromuro de fórmula (3):



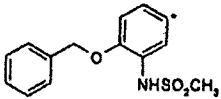
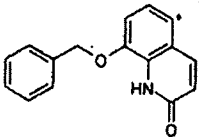
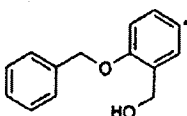
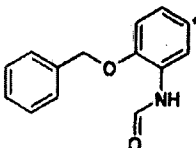
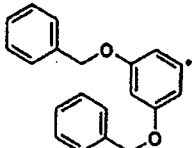
en la que A¹ representa A protegido con un grupo protector de fenol adecuado tal como bencilo.

15 En un procedimiento típico, la amina de fórmula (2) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (3) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo, butironitrilo, diclorometano), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina,

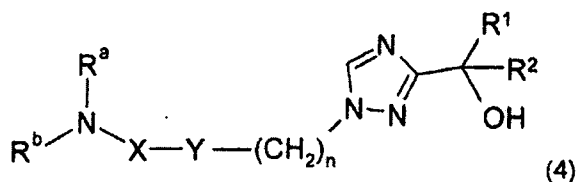
K1

diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico), a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, durante de 12 a 72 horas. Después, los grupos protectores tales como *terc*-butildimetilsililo y bencilo pueden retirarse usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de oxígeno tal como la encontrada en el libro de texto de T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981).

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

				
US2005171147	US2004224982	EP1460064	WO2005/092840	US2005222128

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

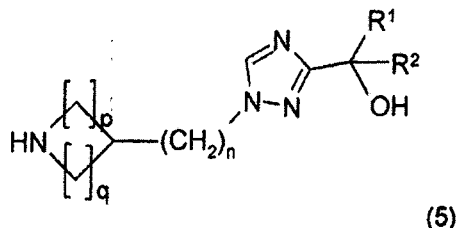


en la que R^a y R^b representan grupos protectores adecuados tales como *terc*-butoxicarbonilo o juntos representan ftalimida.

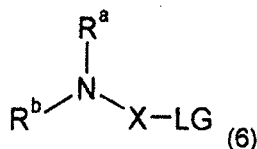
En un procedimiento típico, la amina de fórmula (4) se desprotege usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de nitrógeno, tal como la encontrada en el libro de texto de T. W. Greene,

Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-interscience Publication, 1981).

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



- 5 en la que p y q se seleccionan independientemente entre 1 ó 2, con un compuesto de fórmula (6):



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

- 10 En un procedimiento típico, la amina de fórmula (5) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6) en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo o metil etil cetona) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) y opcionalmente en presencia de un aditivo nucleofílico
- 15 (por ejemplo, yoduro sódico) a una temperatura comprendida entre 50°C y 90°C, durante de 18 a 48 horas.

Además de su utilidad para la preparación de los compuestos de fórmula (1), los compuestos de fórmula (5) también pueden usarse como antagonistas muscarínicos. En particular, pueden ser útiles para el tratamiento de

20 enfermedades que pueden aliviarse por la modulación de la actividad del

12

receptor muscarínico.

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

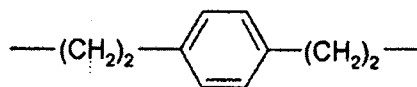
5 Br-X-Br (7)

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

Las aminas de fórmula R^3R^bNH están disponibles en el mercado.

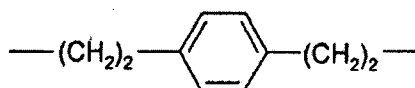
Los compuestos de fórmula (7) en los que X es $-(CH_2)_m-$ están disponibles en el mercado.

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



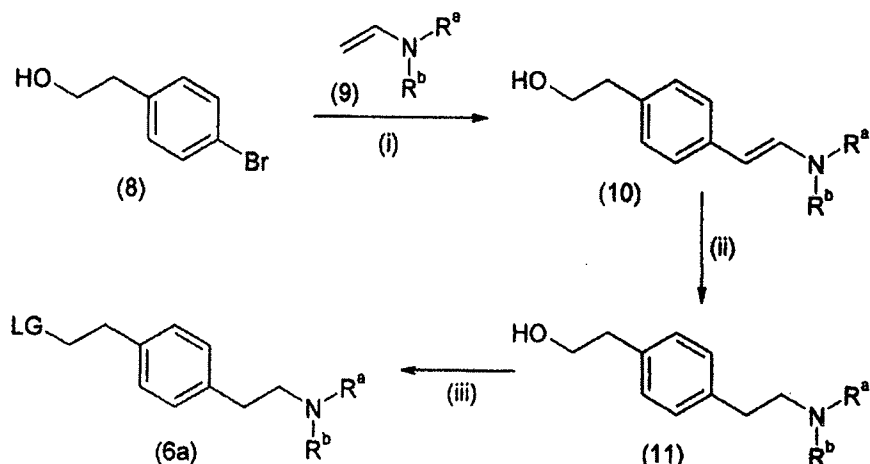
pueden prepararse como se describe en Journal of Organic Chemistry, 46(22), 4608-10; 1981.

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



pueden prepararse como se describe en el Esquema 1 mostrado a

continuación:



Esquema 1

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

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

El compuesto de fórmula (10) puede prepararse a partir de compuestos de fórmula (8) y (9) por reacción de Heck (etapa de procedimiento (i)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (8) con el compuesto (9), tri-*o*-tolilfosfina, acetato de palacio (II) y una base adecuada tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo a 90°C durante 21 horas.

10

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

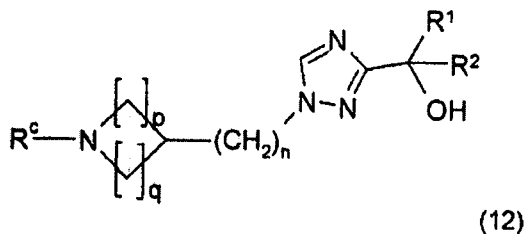
15

de etilo y etanol a 137,87 kPa y temperatura ambiente durante 24 horas.

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

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

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



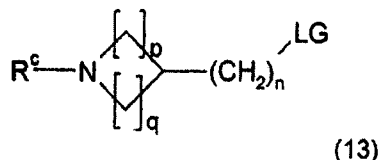
15

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

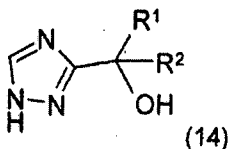
En un procedimiento típico, la amina de fórmula (12) se desprotege usando metodología convencional para la escisión de grupos protectores de
20 nitrógeno tales como los encontrados en el libro de texto de T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley-Interscience Publication, 1981).

Las aminas de fórmula (12) pueden prepararse haciendo reaccionar los

compuestos correspondientes de fórmula (13):



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



5

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

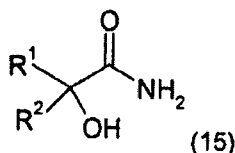
Los compuestos de fórmula (13) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos por el especialista en la técnica.

En particular, los compuestos de fórmula (13) en los que R^c es *tert*-butoxicarbonilo, p y q representan 1 ó 2, n es 0 y LG es mesilato están disponibles en el mercado. Los compuestos de fórmula (13) en los que R^c es *tert*-butoxicarbonilo, p y q son 1, n es 1 y LG es mesilato pueden prepararse como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos número 2005101586. Los compuestos de fórmula (13) en los que R^c es *tert*-butoxicarbonilo, p es 1, q es 2, n es 1 y LG es bromuro o mesilato están

20

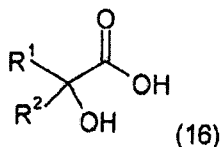
disponibles en el mercado. Finalmente, los compuestos de fórmula (13) en los que R^c es *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, p y q son 2, n es 1 y LG es bromuro están disponibles en el mercado.

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



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

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



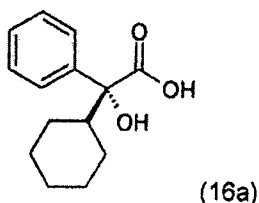
15

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

Los compuestos de fórmula (16) y sus enantiómeros individuales correspondientes, según se apropiado, están disponibles en el mercado, se

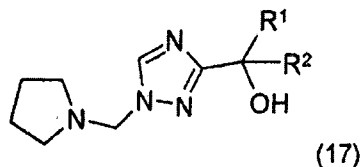
conocen en la bibliografía, o pueden prepararse como se ha descrito en la bibliografía o por procedimientos análogos a los de la bibliografía. Los ejemplos de la bibliografía pertinente con tal información o referencia a tal información incluyen, pero sin limitación: los documentos W02002/053564,
 5 WO2006/048225, WO2001/04118, WO2003/057694, WO2004/052857, W096/33973, Journal of Organic Chemistry, 46(14), 2885-9; 1981, Journal of Organic Chemistry (1961), 26, 1573-7, Chimica Therapeutica (1966), (4), 238-45 y Journal of Medicinal Chemistry, 44(20), 3244-3253; 2001.

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



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

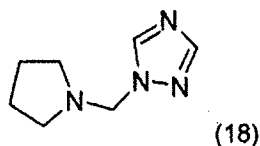
Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (14) a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (17):



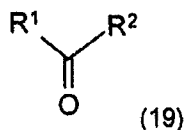
En un procedimiento típico, se hacen reaccionar compuestos de fórmula (17) con borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como etanol a reflujo durante 3 horas.

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

15



con los compuestos de fórmula (19):



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

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

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

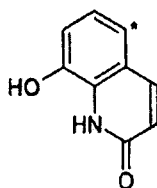
Tetrahedron Letters, 49(11), 1884-1888; 2008; Tetrahedron Letters, 46(44), 7627-7630; 2005 Synthesis, (13), 1970-1978; 2007; Journal of Organic Chemistry, 55(4), 1286-91; 1990; el documento U.S. 5969159; Tetrahedron Letters, 47(10), 1649-1651; 2006; Journal of Chemical Research, Synopses, (9), 280-1;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

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

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

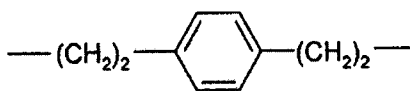
Se prefieren subgrupos de compuestos de fórmula (1) que contienen los siguientes sustituyentes o combinaciones de los siguientes sustituyentes:

De preferencia, A es de fórmula:



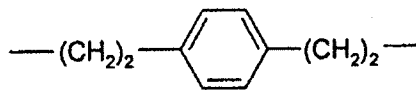
en la que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo.

De preferencia, X es $(CH_2)_9$ o es de fórmula:



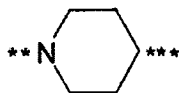
En una realización de preferencia, X es $(CH_2)_9$.

En otra realización de preferencia, X es de fórmula:



De preferencia, Y es de fórmula:

Handwritten signature/initials.



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

De preferencia, R^1 es fenilo o ciclohexilo.

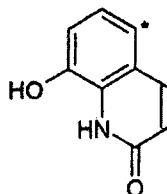
De preferencia, R^2 es fenilo.

5 De preferencia, n es 1.

Cuando R^1 y R^2 son diferentes, el átomo de carbono que lleva estos dos sustituyentes puede estar en la configuración (R) o (S). De preferencia, el átomo de carbono que lleva R^1 y R^2 está en la configuración (R) cuando R^1 y R^2 son diferentes.

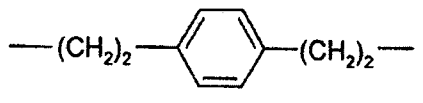
10 Son más de preferencia los compuestos de fórmula (1) en los que:

A es de fórmula:



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

X es $-(CH_2)_9-$ o es de fórmula:



15

Y es de fórmula:



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

n es 1;

20 R^1 es ciclohexilo o fenilo y R^2 es fenilo;

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

Los siguientes compuestos son más de preferencia:

- 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}amino-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 5 sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil}amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 10 sal naftaleno-1,5-disulfonato de 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil}amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 15 sal succinato de 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil}amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- sal fumarato de 5-[(1R)-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil}amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona,
- 20 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-({9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}amino)-1-hidroxietil)-8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-({9-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}amino)etil}quinolin-2(1H)-ona, y
- 25 8-hidroxi-5-[(1R)-1-hidroxi-2-{{2-(4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-

1-il}metil)piperidin-1-il}etil}fenil)etil]amino}etil]quinolin-2(1H)-ona.

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

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

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

Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

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

- 5 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o la base deseados;
- (ii) retirando un grupo protector inestable de ácido o base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (1) o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseados; o
- 10 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (1) en otra distinta por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio de iones adecuada.

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

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

Se incluyen dentro del ámbito de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en los que, en contraste con
25 los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están

presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contiene dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ionizarse, ionizarse
5 parcialmente o no ionizarse. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto de 1975).

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

10 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (1) como se ha definido anteriormente, incluyendo todos los hábitos polimorfos y de cristal de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define más adelante y compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente.

15 Como se ha indicado, los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (1) también están dentro del ámbito de la invención. Por lo tanto, algunos derivados de los compuestos de fórmula (1) que pueden poca o ninguna actividad farmacológica por si mismos, cuando se administran en o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (1) que tienen
20 la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se describen como "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E. B Roche, American Pharmaceutical
25 Association).

Pueden producirse profármacos de acuerdo con la invención, por ejemplo, por reemplazo de funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (1) con ciertas cantidades conocidas por los especialistas en la técnica como "pro-restos" como se ha descrito, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (1) se reemplaza por alcanoiloximetilo (C_1-C_6); y
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene una funcionalidad de amino primaria o secundaria ($-NH_2$ o $-NHR$ donde $R \neq H$), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, se reemplazan uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de fórmula (1) por alcanóilo (C_1-C_{10}).

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

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

También se incluyen dentro del ámbito de la invención metabolitos de los compuestos de fórmula (1), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen

- (i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo metilo, un



derivado de hidroximetilo del mismo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxilo del mismo ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);

(iii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ o $-\text{NHR}^2$);

(iv) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);

(v) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo ($-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo ($-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$).

Los compuestos de fórmula (1) en los que R^1 y R^2 son diferentes pueden existir como estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles por un protector de baja energía, puede darse isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Este puede tomar la forma de tautomerismo de protón en compuestos de fórmula (1) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el llamado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un compuesto único puede mostrar más de un tipo de isomerismo. En particular, la presente invención incluye los compuestos de fórmula (1) en los que el resto triazol puede estar presente como regioisómeros diferentes.

Se incluyen dentro del ámbito de la presente invención todos los estereoisómeros y las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (1), incluyendo compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición de ácidos o

bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluye la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC).

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

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

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



York, 1994).

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

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

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

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

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

Los compuestos de fórmula (1) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los

especialistas en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

- 5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

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

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

 Pueden administrarse solos o en combinación con uno u otros compuestos adicionales de la invención o en combinación con uno o más
25 fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente,

91

podrán administrarse como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto al compuesto (o compuestos) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán evidentes para los especialistas en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences" 19 edición (Mack Publishing Company, (1995).

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

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

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como rellenos en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua,

etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

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

10 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede componerse del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa de calcio, 15 croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida por alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, de preferencia del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

- 20 Los aglutinantes se usan generalmente para proporcionar cualidades cohesivas a la formulación del comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. Los comprimidos también pueden 25 contener diluyentes, tales como lactosa, (monohidrato, monohidrato secado por

pulverización, anhídridos y similares), manitol, silitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

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

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

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

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% del fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso de diluyente, de aproximadamente el 2% en
20 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 de los comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas de los
25 comprimidos o partes de los comprimidos pueden estar como alternativa

granuladas en húmedo, en seco o por fusión, coaguladas por fusión, o extrudidas antes de la formación del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; y puede incluso estar encapsulada.

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

Las películas orales consumibles para uso en humanos o veterinario, son típicamente formas de dosificación de película fina flexible solubles en
10 agua o hinchables en agua que puede disolverse rápidamente o ser muco adhesivas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (1), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificante de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden
15 realizar más de una función.

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

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

3

80% en peso.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, saporíferos y potenciadores de sabor, conservantes, agentes estimulantes de saliva, agentes refrigerantes, co-disolventes (incluyendo aceites), emolientes, 5 agentes formadores de volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente mediante el secado por evaporación de finas películas acuosas recubiertas en un soporte o papel de refuerzo despegable. Esto puede realizarse en un horno 10 o túnel de secado, típicamente un secador de recubrimiento combinado o mediante liofilización o al vacío.

Las formulaciones sólidas para la administración oral pueden formularse para liberarse de manera inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por pulsos, 15 controlada, dirigida y programada.

En la Patente de Estados Unidos N°. 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención. Se han encontrado detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones y partículas osmóticas y recubiertas de alta 20 energía en Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14, por Verma y col (2001). En el documento WO 00/35298 se describe el uso de chicle para conseguir la liberación controlada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo, o en un órgano interno. 25 Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía

intravenosa, intra-arterial, intra-peritoneal, intra-tecal, intra-ventricular, intra-uretral, intra-esternal, intra-craneal, intra-muscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen las inyecciones de aguja (incluyendo microaguja), inyecciones sin aguja y técnicas de infusión.

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

La preparación de las formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (1) usados en la preparación de las soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que potencian la solubilidad.

Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como un depósito implantado que proporciona la liberación

modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas de fármaco y microesferas de ácido poli (d/-láctico-glicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía
5 tópica en la piel o mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y micro-emulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos
10 incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.

Pueden incorporarse potenciadores de penetración, véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin y Morgan (Octubre 1999).

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

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (bien solos, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula del componente mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos,
25 tales como fosfatidil colina) de un inhalador en polvo seco o como una

pulverización en aerosol de un envase, bomba, pulverizador, atomizador (de preferencia un atomizador que usa electro hidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador presurizado, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

- 5 Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

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

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

Las cápsulas (fabricadas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla de polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del
25 rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa



puede ser anhidra o en forma de monohidrato de preferencia lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y tetrahalosa.

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

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

Las formulaciones para la administración intranasal/inhalada pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores y aerosoles para polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una cápsula, blister o sobre precargados o mediante un sistema que utiliza una cámara de dosificación alimentada gravimétricamente. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis o “descarga” de medida que contiene de 1 a 5000 μg del (aquí nombre del compuesto) o una sal del mismo. La dosis diaria total que puede administrarse en una sola dosis o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día estará típicamente en el intervalo de 1

μg a 20 μg

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

- 5 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional de supositorio, aunque pueden usarse diversas alternativas apropiadas.

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

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

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

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

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

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

administración de las composiciones.

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

El kit de la invención es particularmente adecuado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo parenteral, para la
10 administración de las composiciones por separado a diferentes intervalos de dosificación, o para la valoración de las composiciones por separado una frente la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un denominado recordatorio.

15 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5,000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede necesitar únicamente de 0,001 mg a 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis individuales o
20 divididas y puede, a criterio del médico, estar dentro del intervalo típico dado en este documento.

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

ST

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

De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, pueden usarse también como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para coadministrarse a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico deseado tal como el tratamiento de procesos de enfermedades patofisiológicamente relevantes que incluyen, pero sin limitación

5

10 (i) broncoconstricción, (ii) inflamación (iii) alergia (iv) destrucción de tejidos, (v) signos y síntomas tales como disnea, tos.

El segundo y más agentes terapéuticos adicionales pueden ser también un compuesto de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, o uno o más agonistas de $\beta 2$ conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán de una clase diferente de agentes terapéuticos.

15

Como se usa en este documento, los términos "co-administración", "co-administrado" y "en combinación con" referente a los compuestos de fórmula (1) y uno o más del resto de agentes terapéuticos, pretende significar, y se refiere a e incluye lo siguiente:

20

- la administración simultánea de dicha combinación del compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente que necesita el tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes
- 25

sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

- la administración sustancialmente simultánea de dicha combinación del compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente que necesita el tratamiento, cuando dichos componentes se
5 formulan separados del resto en distintas formas de dosificación que el paciente toma sustancialmente al mismo tiempo, con lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo en dicho paciente.
- la administración secuencial de dicha combinación del compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente
10 que necesita el tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados del resto en distintas formas de dosificación que el paciente toma en veces consecutivas con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, por lo que dichos componentes se liberan sustancialmente a tiempos diferentes en dicho paciente; y
- 15 • la administración secuencial de dicha combinación de compuesto (o compuestos) de fórmula (1) y agente (o agentes) terapéuticos a un paciente que necesita el tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de una manera controlada por lo que se administran de manera concurrente, consecutiva y/o
20 solapadamente al mismo y/o tiempos diferentes a dicho paciente,
en el que cada parte puede administrarse tanto por la misma vía como por vías diferentes.

Los ejemplos adecuados para otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con el compuesto (o compuestos) de fórmula (1), o
25 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos

5b

farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, incluyen, pero no se limitan a:

- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora (FLAP) de 5-lipoxigenasa;
- 5 (b) antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄;
- (c) antagonista receptor de histamina incluyendo antagonistas H1 y H3;
- (d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptor α_1 y α_2 para uso descongestionante;
- 10 (e) inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5;
- (f) agonistas del receptor Beta 2;
- (g) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos;
- (h) Teofilina;
- (i) cromoglicato sódico;
- 15 (j) inhibidores de COX tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 selectivos como no selectivos (AINE);
- (k) antagonistas receptores de prostaglandina e inhibidores de prostaglandina sintetasa;
- (l) glucocorticosteroides orales e inhalados;
- 20 (m) agonistas disociados del receptor de corticoides (DAGR);
- (n) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas;
- (o) agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF- α);
- (p) inhibidores de la adhesión molecular incluyendo antagonistas de VLA-4;
- 25 (q) antagonistas del receptor quinina-B₁ y B₂;

- (r) agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina;
- (s) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP);
- (t) antagonistas del receptor de taquiquinina NK₁, NK₂, y NK₃;
- 5 (u) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa;
- (v) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b;
- (w) inhibidores de uroquinasa ,
- (x) compuestos que actúan en los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2;
- 10 (y) moduladores de la ruta NF_κB, tales como inhibidores de IKK;
- (z) moduladores de rutas de señalización de citoquina tales como quinasa MAP p38, quinasa PI3, quinasa JAK, quinasa syk, EGFR o MK-2;
- (aa) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos;
- (bb) agentes que potencian respuestas a los corticosteroides inhalados;
- 15 (cc) antibióticos y agentes antivirales eficaces frente a microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio;
- (dd) inhibidores de HDAC;
- (ee) antagonistas de CXCR2;
- (ff) antagonistas de integrina;
- 20 (gg) quimioquinas;
- (hh) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de sodio epitelial (ENaC);
- (ii) agonistas de P2Y2 y otros agonistas de receptores de nucleótidos;
- (jj) inhibidores de tromboxano;
- 25 (kk) inhibidores de la síntesis de PGD₂ y receptores PGD₂, (DP1 y

DP2/CRT2);

(II) niacina y

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

De acuerdo con la presente invención, es más preferente la combinación

5 de los compuestos de fórmula (1) con:

- antagonistas de H3
- antagonistas del receptor muscarínico M3
- inhibidores de PDE4
- glucocorticosteroides;
- 10 - agonistas del receptor adenosin A2a;
- moduladores de rutas de señalización de citoquina tales como quinasa MAP p38 o quinasa syk; o
- antagonistas de leucotrieno (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄.

15 De acuerdo con la presente invención, es más preferente la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados que reducen los efectos secundarios sistémicos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona, acetonida, dipropionato de
- 20 beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y fuorato de mometasona, o
- antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos incluyendo en particular sales de ipratropio, concretamente bromuro, sales de tiotropio, concretamente bromuro, sales de oxitropio, concretamente bromuro,
- 25 perencepina y telencepina

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

Los compuestos de fórmula (1) tienen la capacidad para interaccionar con el receptor β_2 y los receptores muscarínicos colinérgicos, y por lo tanto
5 tienen un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe más adelante, debido al papel esencial que juega el receptor β_2 y los receptores muscarínicos en la fisiología de todos los mamíferos.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) o sales farmacéuticamente aceptables de los
10 mismos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que están implicados el receptor β_2 y/o receptores muscarínicos. Más específicamente, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o solvatos
15 farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados del grupo constituido por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por asma atópica,
20 asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica, mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma
25 inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida



por aire frío, asma ocupacional, asma infectiva causada por bacterias, hongos, protozoos o infecciones virales, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome del infante sibilante y bronqueolitis;

- 5 • broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores y enfisema;
- 10 • enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinófilica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SDRA), empeoramiento de las vías respiratorias
- 15 consiguiente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada con hipertensión pulmonar;
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis
- 20 araquidónica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis estafilocócica o estreptocócica y bronquitis vesicular;
- lesión pulmonar aguda; y
- bronquiectasias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular
- 25 bronquiectasias que es un miembro que se selecciona del grupo

constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia jaculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia cística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

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

Como consecuencia, la presente invención proporciona un
15 procedimiento particularmente interesante para tratar a un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales. Más exactamente, la presente invención proporciona un procedimiento
20 particularmente interesante para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones mediadas por β_2 que implican los receptores β_2 y muscarínicos, en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular las enfermedades y/o afecciones indicadas anteriormente, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), sus sales
25 farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos o sales.

6

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

FIGURA

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

5 **PROTOCOLOS**

Para todos los ejemplos que se indican a continuación, se usaron las siguientes condiciones experimentales:

Procedimiento de difracción de rayos X de polvo (PXRD)

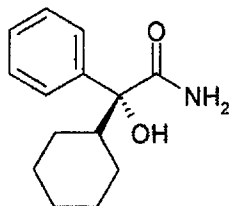
El patrón de difracción de rayos X de polvo se determinó usando un
10 difractómetro de rayos X de polvo D4 Bruker-AXS Ltd. ajustado con un
cambiador de muestra automático, un goniómetro theta-theta, de ranura de
divergencia de haz automática y un detector PSD Vantec-1. La muestra se
preparó para el análisis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

20

PREPARACIONES

Preparación 1

(2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetamida



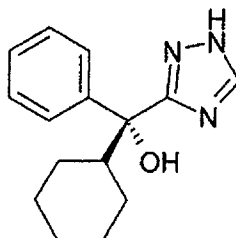
Se disolvió ácido (2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacético (preparación 36, 4,87 g, 20,8 mmol) en diclorometano (150 ml) y se añadió en una porción carbonildiimidazol (3,37 g, 20,8 mmol). Después de agitar durante 1 hora a
 5 temperatura ambiente, se añadió amoníaco 0,880 (21 ml) y se continuó la agitación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

10 EMBR: IQPA IEN m/z 232 $[M-H]^+$.

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

Preparación 2

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



Se disolvió (2R)-2-ciclohexil-2-hidroxi-2-fenilacetamida (Preparación 1, 4,497 g, 19,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (60 ml). Después de agitar a 90°C durante 2 horas el disolvente se retiró al vacío y el residuo se



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

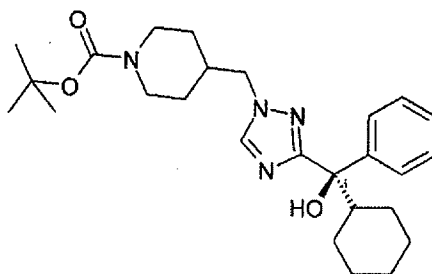
10 EMBR: IEN m/z 256 $[M-H]^-$

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

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

Preparación 3

20 4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



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

EMBR: IQPA IEN m/z 487 $[M+H+MeOH]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,05-1,36 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,75 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,30 (s, 1H) ppm.

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

Se disolvió (R)-ciclohexil(fenil)1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol (Preparación 2, 3,0 g, 11,7 mmol) en acetona (60 ml) y se añadió 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,24 g, 11,7 mmol) seguido de carbonato de cesio



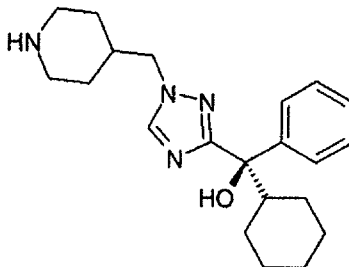
(7,60 g, 23,3 mmol). Después de agitar a 70°C durante 5 horas, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Se disolvieron 100 mg de este residuo en acetonitrilo (0,5 ml) y se dejó evaporar, casi a sequedad, hasta el punto en el que el aceite resultante empezó a cristalizar. El resto del residuo se disolvió en acetonitrilo (55 ml) y se sembró con el material cristalino obtenido anteriormente. Se dejó que se produjera cristalización durante 18 horas y el sólido resultante se recogió por filtración, formando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, con un rendimiento del 64%, 3,4 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 487 $[M+H+MeOH]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,05-1,36 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,75 (m, 5H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,30 (s, 1H) ppm.

Preparación 4

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



Se disolvió 4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Preparación 3, 5,60 g, 12,3 mmol) en DCM (31 ml) y se añadió HCl 2 M en éter (31 ml, 60 mmol). Después de

agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, formando
 5 el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 92%, 4,03 g (contiene el 10% de otro regioisómero de triazol).

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

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,04-1,36 (m, 9H), 1,38-1,57 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,06 (m, 2H),
 10 4,06 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

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

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

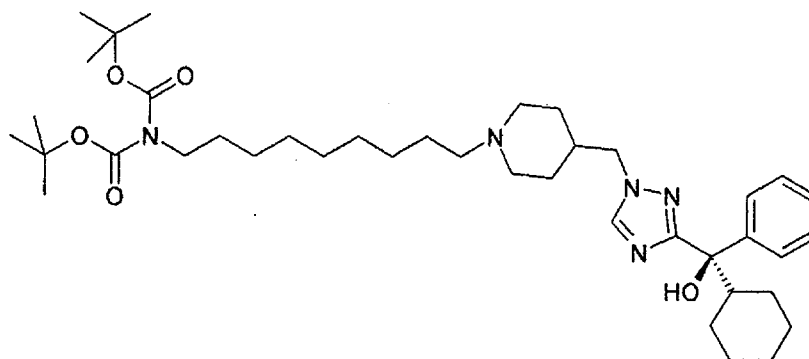
EMBR: IQPA IEN m/z 377 $[M+Na]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,04-1,36 (m, 9H), 1,38-1,57 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 3,06 (m, 2H),
 25

4,06 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Preparación 5

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



5

Se disolvieron (R)-ciclohexil(fenil)[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol (Preparación 4, 2,00 g, 5,64 mmol) y (9-bromononil)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (documento US 04167167, 2,38 g, 5,64 mmol) en acetonitrilo (60 ml) y se añadió trietilamina (2,35 ml, 16,9 mmol). Después de agitar a 50°C durante 18 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (98:2:0,2, en volumen), formando el compuesto del título en forma de un aceite transparente, con un rendimiento del 60%, 2,6 g (contiene el 10% de otro regioisómero de triazol).

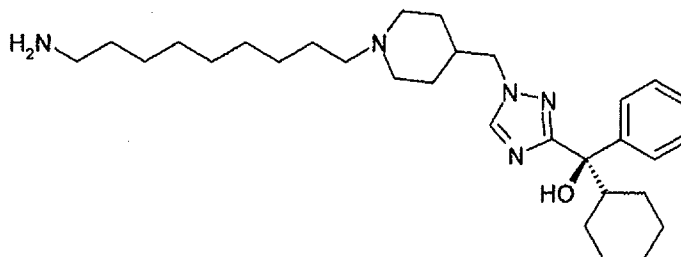
15

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

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

20 Preparación 6

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



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

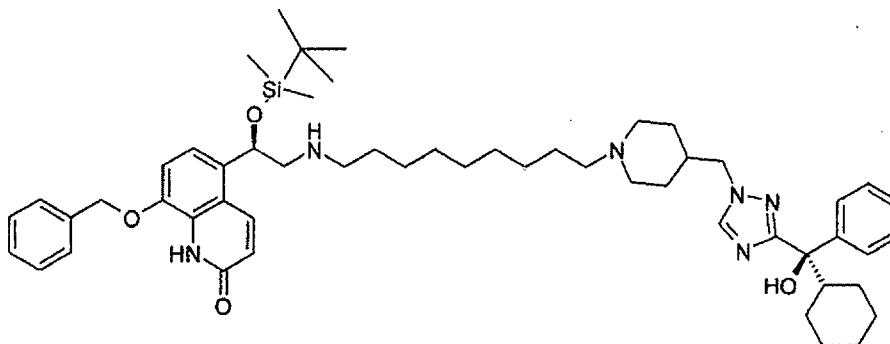
EMBR: IQPA m/z 496 $[M+H]^+$

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

20 Preparación 7

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

il]nonil}amino)etil]quinolin-2(1H)-ona



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

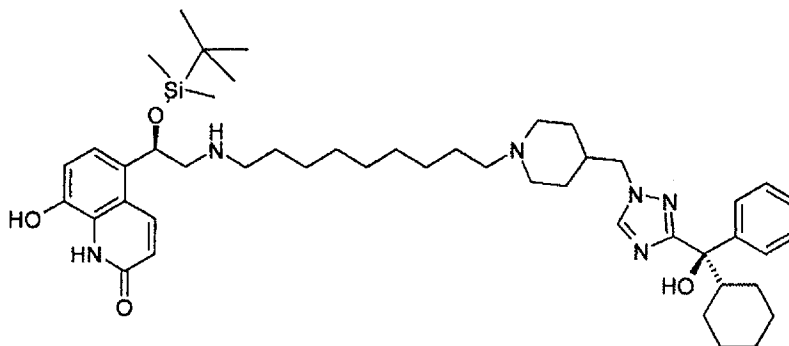
EMBR: IQPA IEN m/z 904 $[M+H]^+$

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

2H), 8,59 (s, 1H), 8,74 (d, 1H) ppm.

Preparación 8

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



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

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

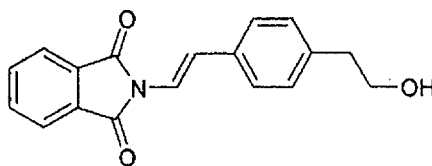
^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 0,00 (s, 3H), 0,30 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 1,45-1,94 (m, 28H), 2,21 (m, 3H), 2,58 (m, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,95 (m, 1H),

66

3,17 (m, 3H), 4,29 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,32 -7,48 (m, 4H), 7,78 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,65 (d, 1H) ppm.

Preparación 9

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



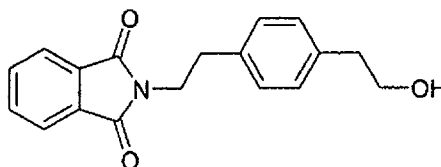
5

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

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

Preparación 10

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



A una solución agitada de 2-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-vinil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 9, 10 g) en etanol y acetato de etilo (350 ml de cada uno) se

20

le añadió hidróxido de paladio sobre carbono al 30% (1,44 g) seguido de formiato amónico (21,5 g). La reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. Se añadió más cantidad de hidróxido de paladio sobre carbono (1,44 g) y de formiato amónico (21,5 g) y la reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. La
 5 reacción se enfrió, se filtró a través de una capa de Arbocel™ y se aclaró con metanol. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color blanco resultante se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más diclorometano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al
 10 vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, 9,11 g.

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

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

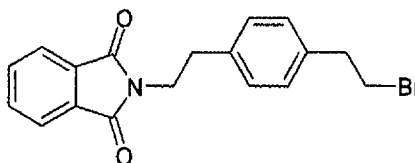
Se disolvió 2-{2-[4-{2-hidroxi-etil}fenil]-vinil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 9, 62,0 g, 211,37 mmol) en acetato de etilo (1200 ml). A esto se le añadió cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio, (12,7 g, 13,7 mmol) y la mezcla se
 20 hidrogenó a 137,87 kPa (20 psi) a temperatura ambiente durante 24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

blanquecino, con un rendimiento del 85%, 53 g.

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

5 Preparación 11

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

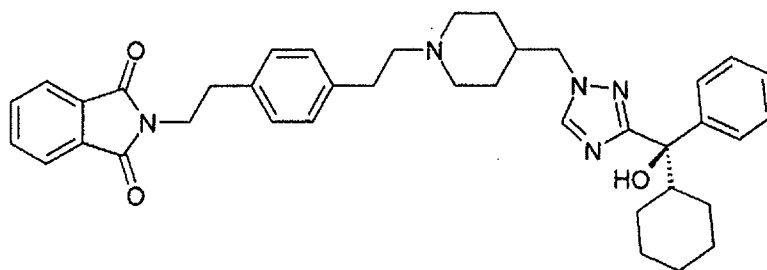


Se calentó a reflujo una solución de 2-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenil]-etil}-isoindolo-1,3-diona (Preparación 10, 22,37 g) y tribromuro de fósforo (8,20 g) en tolueno (500 ml) durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se inactivó cuidadosamente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

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

Preparación 12

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



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

EMBR: IQPA IEN m/z 632 $[M+H]^+$

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

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

Se disolvieron ciclohexil-fenil-(1-piperidin-4-ilmetil-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (Preparación 4, 0,40 g, 1,13 mmol), 2-{2-[4-(2-bromo-etil)-fenil]-etil}-

64

isoindolo-1,3-diona (Preparación 11, 0,404 g, 1,13 mmol) y diisopropiletilamina (0,59 ml, 3,38 mmol) en metil etil cetona (8 ml). Después de agitar a 90°C durante 24 horas, la reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se produjo la cristalización y el sólido resultante se recogió por
5 filtración y se secó al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color crema, con un rendimiento del 74%, 0,532 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 632 $[M+H]^+$

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

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

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

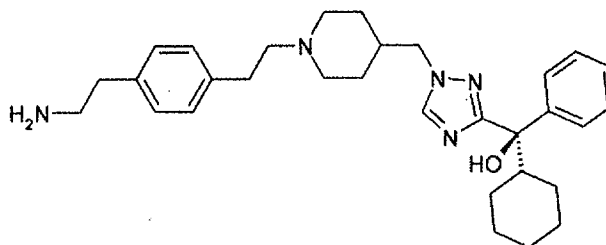
produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo con un rendimiento del 68%, 20,9 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 632 $[M+H]^+$

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

Preparación 13

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



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

20 EMBR: IEN m/z 502 $[M+H]^+$

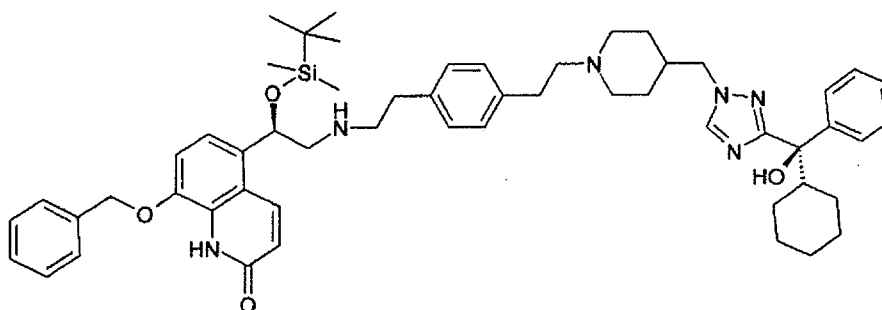
^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,04-1,75 (m, 14H), 1,90-2,08 (m,
 3H), 2,38 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,99 (m, 2H),

6d

3,96 (d, 2H), 7,09-7,17 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Preparación 14

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



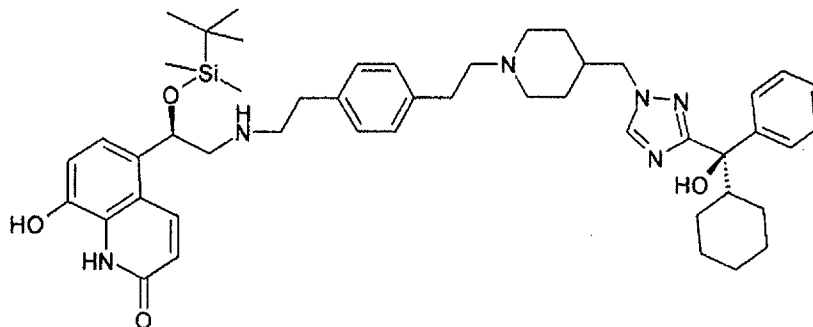
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-{1-[(1-2-[4-(2-aminoetil)fenil]etil]piperidin-4-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il}(ciclohexil)fenilmetanol (Preparación 13, 2,57 g, 5,12 mmol) y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO2005/09286, 2,50 g, 5,12 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 7, dando un sólido de color blanco con un rendimiento del 40%, 2,3 g.

EMBR: IEN m/z 909 $[M+H]^+$

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

Preparación 15

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



5

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

10 rendimiento del 91%, 2,10 g.

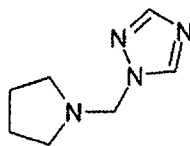
EMBR: IEN m/z 819 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = -0,28 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,02-1,22 (m, 3H), 1,22-1,51 (m, 6H), 1,51-1,76 (m, 5H), 1,95 (m, 1H),

15 2,08 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,69-2,81 (m, 5H), 2,84-2,94 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,99-7,11 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (d, 1H) ppm.

Preparación 16

20 1-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol

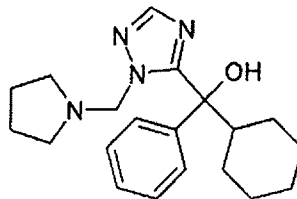


Se disolvieron triazol (10 g, 144,8 mmol) y pirrolidina (11,3 g, 159,0 mmol) en etanol (60 ml) y se añadió formaldehído (solución acuosa al 37%, 12,9 ml, 159,0 mmol). Después de agitar a reflujo durante 4 horas, la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró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

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

Preparación 17

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



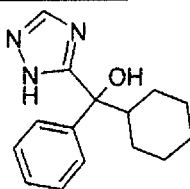
Se disolvió 1-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol (Preparación 16, 12,0 g, 78,84 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y la solución se enfrió a -78°C . Después, se añadió gota a gota *n*-Butil litio (2,5 M en hexanos, 34,7 ml, 867 mmol) durante 30 min. Después de calentar a temperatura ambiente y de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota

una solución de ciclohexil(fenil)metanona (16,3 g, 86,7 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de calentar a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió agua (100 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió con acetato de etilo (200 ml), y la fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, formando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, con un rendimiento del 100%, 27,28 g.

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

Preparación 18

Ciclohexil(fenil)1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol



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

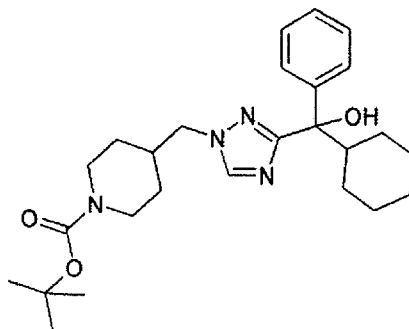
EMBR: IQPA IEN m/z 256 $[\text{M}-\text{H}]^-$

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

Preparación 19

4-({3-[Ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-

5 carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de ciclohexil(fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilmetanol (Preparación 18, 500 mg, 1,94 mmol) y 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (649 mg, 2,33 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 3, dando un

10 aceite transparente con un rendimiento del 47%, 415 mg.

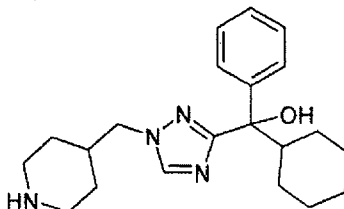
EMBR: IQPA IEN m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,05-1,45 (m, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,52 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 4,08 (m,

15 4H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,30 (s, 1H) ppm.

Preparación 20

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



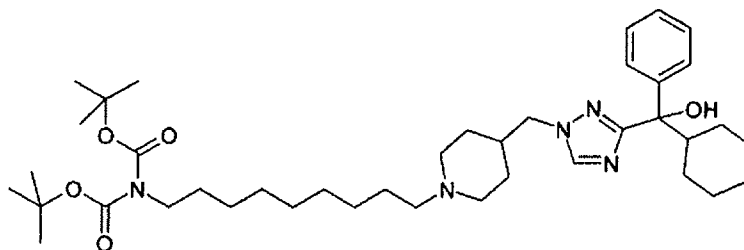
El compuesto del título se preparó a partir de 4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Preparación 19, 450 mg, 0,990 mmol) usando el mismo procedimiento que el descrito en la preparación 4, dando un aceite de color
 5 transparente con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

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

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,04-1,35 (m, 9H), 1,39-1,55 (m, 2H), 1,59-1,75 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 4,05 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

10 Preparación 21

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



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

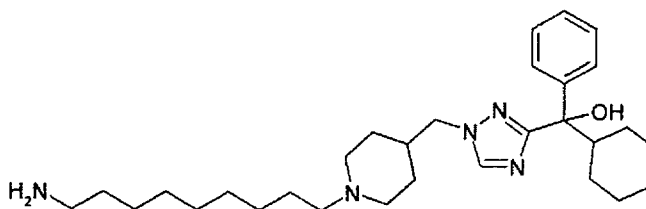
20 EMBR: IQPA IEN m/z 696 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,14 (m, 4H), 1,23-1,37 (m, 18H),

1,46-1,60 (m, 24H), 1,68 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 8,31 (s, 1H) ppm.

Preparación 22

- 5 (1-{[1-(9-aminononil)piperidin-4-il]metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)(ciclohexil)fenilmetanol



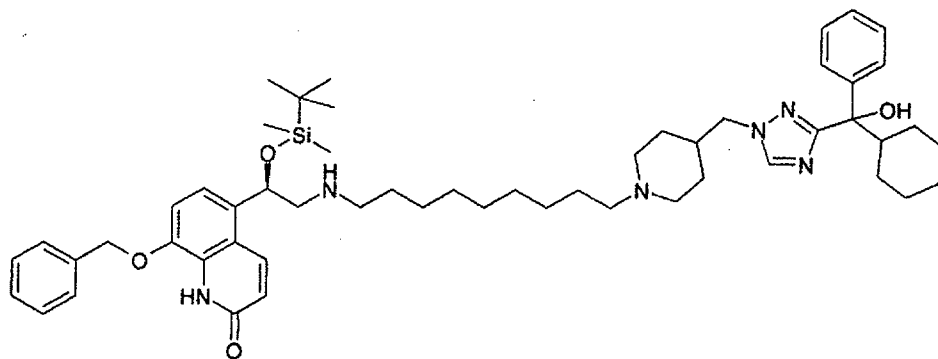
- El compuesto del título se preparó a partir de {9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (Preparación 21, 360 mg, 0,57 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 6, dando un aceite de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

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

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

Preparación 23

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



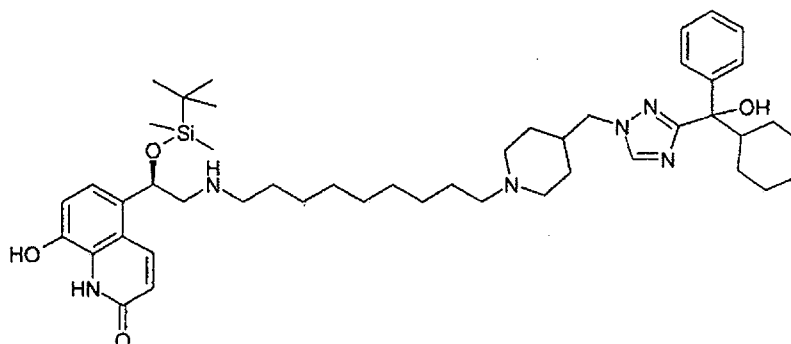
El compuesto del título se preparó a partir de (1-[[1-(9-aminononil)piperidin-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)(ciclohexil)fenilmetanol (Preparación 22, 150 mg, 0,303 mmol) y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO05/09286, 148 mg, 0,303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

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

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

15 Preparación 24

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



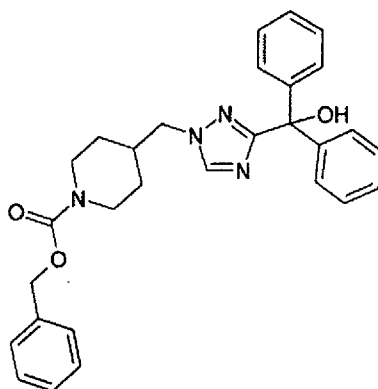
El compuesto del título se preparó a partir de 8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-
 {[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-({9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-2(1H)-ona
 (Preparación 23, 60 mg, 0,066 mmol) usando el mismo procedimiento que se
 5 ha descrito en la preparación 8, dando un cristal transparente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

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

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

Preparación 25

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

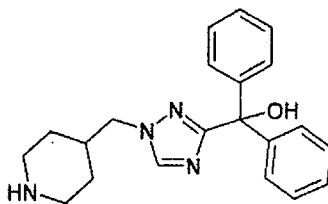


Se disolvió 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5 g, 16 mmol) en dimetilformamida (40 ml) y se añadió difenil-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-metanol (Tetrahedron: Asymmetry, 8(9), 1491-1500; 1997; 3,35 g, 13,65 mmol) seguido de carbonato potásico (3,69 g, 26,7 mmol). Después de agitar a 70°C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

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

Preparación 26

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



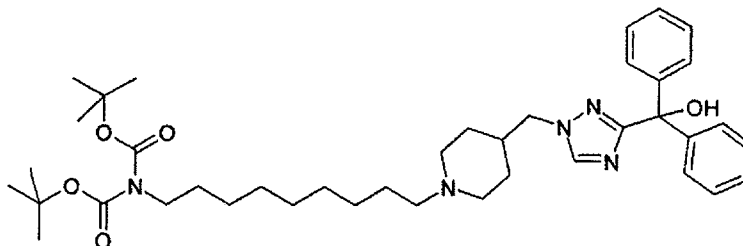
Se disolvió 4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-

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

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

15 Preparación 27

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



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

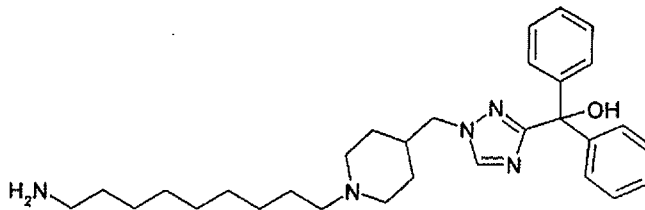
preparación 5, dando un aceite transparente con un rendimiento del 43%, 1,7 g.

EMBR: IQPA IEN m/z 691 $[M+H]^+$

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

Preparación 28

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

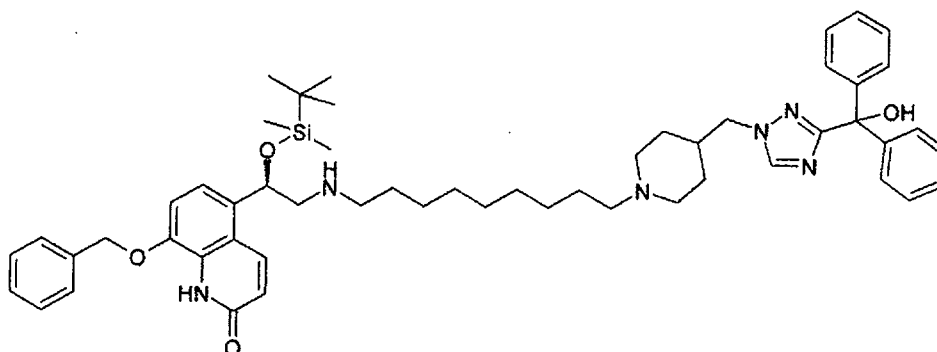


Se disolvió {9-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (Preparación 27, 1,7 g, 2,46 mmol) en etanol (30 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno en éter (2 M, 30 ml, 60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (de 90:10:1 a 80:20:2, en volumen), formando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 60%, 725 mg.

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

Preparación 29

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



5

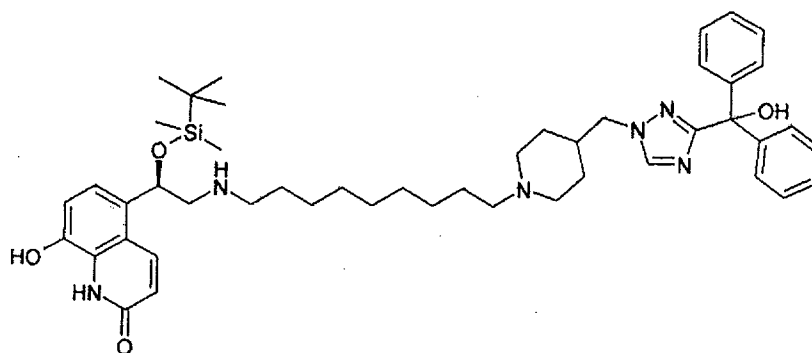
Se disolvieron (1-{{1-(9-aminononil)piperidin-4-il}metil}-1H-1,2,4-triazol-3-il)(difenil)metanol (Preparación 28, 71 mg, 1,45 mmol) y 8-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil]quinolin-2(1H)-ona (documento WO200509286, 708 mg, 1,45 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadieron dimetilsulfóxido (100 μ l) y diisopropiletilamina (253 μ l). Después de agitar en un recipiente cerrado herméticamente a 95°C durante 48 horas, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (90:10:1, en volumen), formando el compuesto del título en forma de un aceite transparente con un rendimiento del 38%, 500 mg.

15

EMBR: IQPA m/z 898 $[M+H]^+$

Preparación 30

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



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

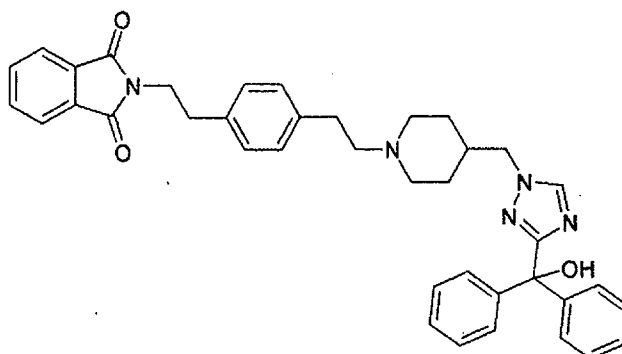
EMBR: IEN m/z 807 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 0,00 (s, 3H), 0,20 (3, 3H), 1,00 (s,
 10 9H), 1,06-1,82 (m, 18H), 2,19 (m, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,73 (m, 1H),
 3,05 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,78 (m,
 2H), 7,13-7,48 (m, 7H), 7,58 (m, 4H), 8,17 (m, 1H), 8,50 (m, 1H) ppm.

Preparación 31

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

96



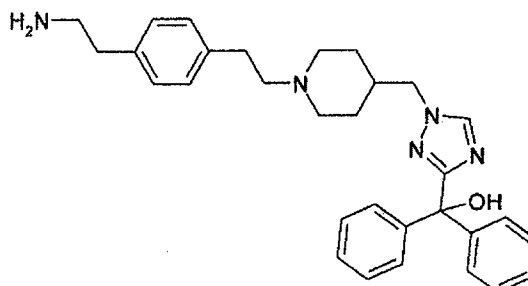
El compuesto del título se preparó a partir de difenil[1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]metanol (Preparación 26, 778 mg, 2,23 mmol) y 2-{2-[4-(2-bromoetil)fenil]etil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (Preparación 11, 800 mg, 2,23 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación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

EMBR: IEN m/z 627 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,24-2,03 (m, 7H), 2,54 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,29 (m, 7H), 7,44 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,99 (s, 1H) ppm.

Preparación 32

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



15

El compuesto del título se preparó a partir de 2-[2-(4-{2-[4-((3-

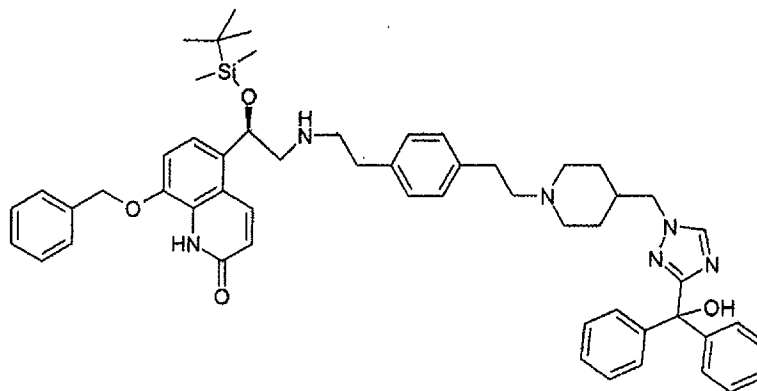
[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (Preparación 31, 1,0 g, 1,59 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en la preparación 13, dando un aceite incoloro con un rendimiento del 75%, 790 mg.

5 EMBR: IEN m/z 497 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,37 (m, 2H) 1,58 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 4,09 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,26 (m, 6H), 7,33 (m, 4H), 8,38 (s, 1H) ppm.

Preparación 33

10 8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{[2-[4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]-amino}etil]quinolin-2(1H)-ona



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

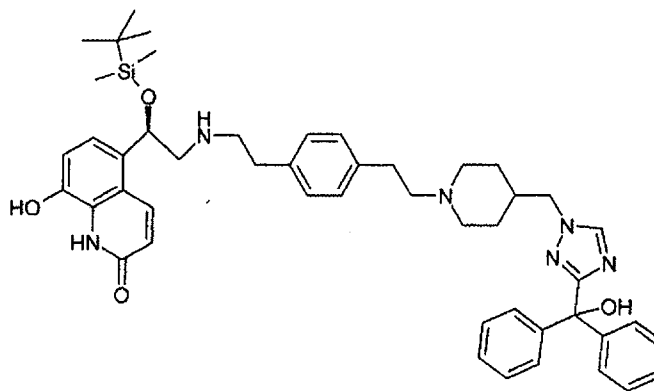
740 mg.

EMBR: IEN m/z 903 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = -0,28 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 1,38 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,54 (m, 2H),
 5 2,69-2,94 (m, 8H), 3,03 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,27 (m, 6H), 7,35 (m, 7H), 7,50 (m, 2H), 8,40 (s, 2H) ppm.

Preparación 34

5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-{2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-
 10 1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]etil}fenil)etil]amino}etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona



Se disolvieron 8-(benciloxi)-5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-[[2-(4-
 {2-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-
 15 il]etil}fenil)etil]amino}etil]quinolin-2(1H)-ona (Preparación 33, 740 mg, 0,82 mmol), hidróxido de paladio [al 20% en peso (base seca) sobre carbono (húmedo)] (23 mg, 0,164 mmol) y metilciclohexildieno (231 mg, 2,46 mmol) en MeOH (20 ml). Después de agitar a 50°C durante 18 horas, se añadió más cantidad de metilciclohexildieno (115,5 mg, 1,23 mmol) y la agitación se
 20 continuó a 50°C durante 18 horas más. La mezcla de reacción se dejó enfriar,

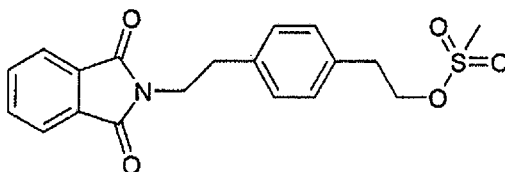
se filtró a través de arbocel® y el disolvente se retiró al vacío, formando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 87%, 580 mg.

EMBR: IEN m/z 814 $[M+H]^+$

5 ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = -0,28 (s, 3H), -0,04 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,38(m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,70-2,96 (m, 8H), 3,05 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,35 (m, 4H), 8,33 (d, 1H), 8,40 (s, 1H) ppm.

10 Preparación 35

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



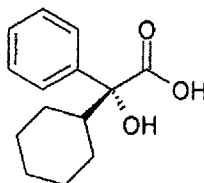
Se enfrió una solución de 2-{2-[4-(2-hidroxi-etil)fenil]-etil}-isoindolo-1,3-
 15 diona (Preparación 10, 21,0 g, 71,25 mmol) en metil etil cetona (315 ml) a 0°C. Se añadió trietilamina (14,9 ml, 106,87 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (6,07 ml, 78,37 mmol). La reacción se agitó a 0-4°C durante 1 hora y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de carbonato potásico (1 M, 210 ml) y la mezcla se
 20 agitó. Las fases orgánicas y acuosas se separaron la acuosa se extrajo de nuevo con metil etil cetona (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 40 ml por destilación. Se añadió lentamente éter metil *terc*-butilico (300 ml) a la solución caliente provocando que se produjera la

cristalización. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se dejó en agitación durante 72 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con metil *terc*-butil éter (3 x 25 ml). El sólido se secó al vacío a 45°C durante 4 horas, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro con un rendimiento del 92%, 24,6 g.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,82 (s, 3H), 2,96-3,02 (m, 4H), 3,89-3,93 (t, 2H), 4,37-4,40 (t, 2H), 7,13-7,23 (2x d, 4H), 7,70-7,72 (dd, 2H), 7,81-7,83 (dd, 2H) ppm.

Preparación 36

10 Ácido (2R)-ciclohexil-hidroxi-fenil-acético



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

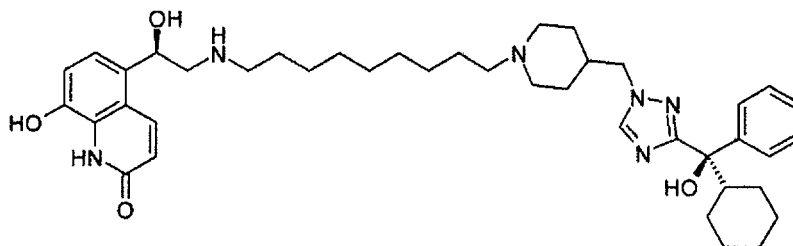
EMBR: IQPA IEN m/z 233 $[\text{M}-\text{H}]^-$

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 0,95-1,14 (m, 4H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,32-1,42 (m, 1H), 1,49-1,63 (m, 3H), 1,69-1,78 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 2H) ppm.

EJEMPLOS

5 **Ejemplo 1**

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



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

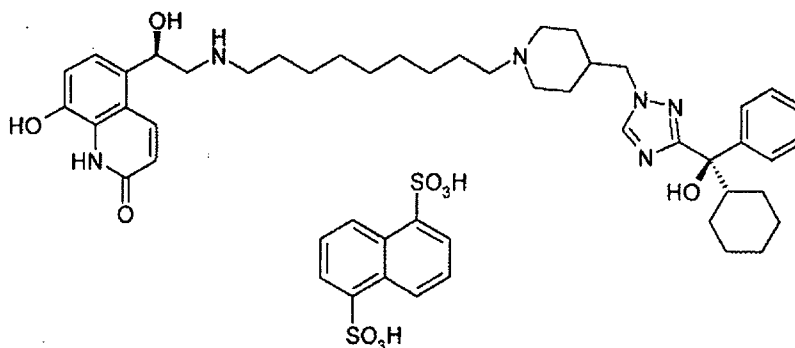
EMBR: IEN m/z 699 $[M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,05-1,77 (m, 28H), 1,98 (m, 3H), 2,35 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 4,09 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15-7,27 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,38 (d, 1H)

5 ppm.

Ejemplo 1a

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



10

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

15

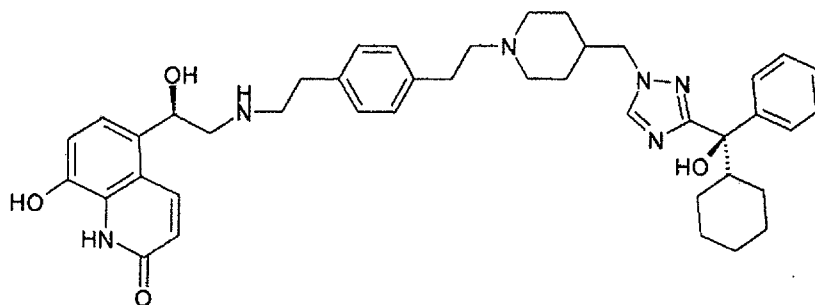
20

del título en forma de un sólido cristalino de color blanco, 19 mg.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 0,95-1,70 (m, 28H), 1,96-2,29 (m, 3H), 2,71-3,13 (m, 7H), 3,42 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,89 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 2

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



10

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

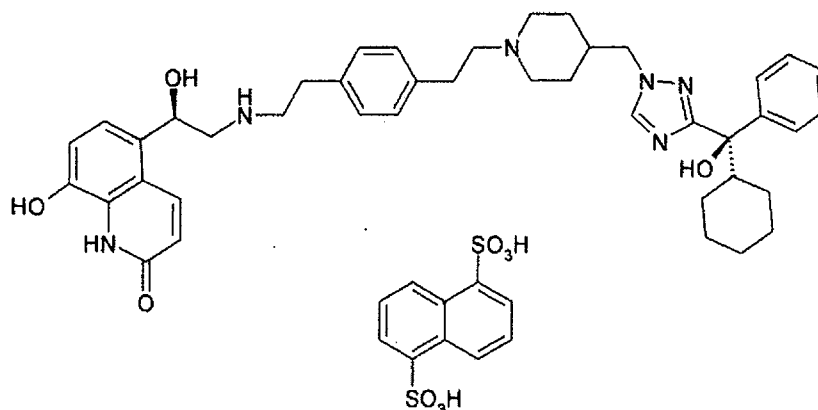
15

EMBR: IEN m/z 705 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 1,08-1,48 (m, 9H), 1,48-1,81 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,66-2,97 (m, 8H), 3,04 (m, 2H), 4,07 (d, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,07 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,31 (m, 2H) ppm.

20

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



15

$$^1\text{H RMN (400 MHz, DMSO-}d_6) \delta = 0,94\text{-}1,49 \text{ (m, 8H), } 1,50\text{-}1,74 \text{ (m, 6H), } 1,99\text{-}2,12 \text{ (m, 1H), } 2,19\text{-}2,27 \text{ (m, 1H), } 2,83\text{-}3,01 \text{ (m, 6H), } 3,04\text{-}3,24 \text{ (m, 6H),}$$

3,49-3,59 (m, 2H), 4,05-4,11 (d, 2H), 5,07 (s, 1H), 5,30-5,36 (m, 1H), 6,14-6,19 (d, 1H), 6,57-6,59 (d, 1H), 6,97-6,99 (d, 1H), 7,12-7,19 (m, 6H), 7,24-7,28 (t, 2H), 7,39-7,43 (t, 2H), 7,56-7,58 (d, 2H), 7,94-7,96 (d, 2H), 8,15-8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,59-8,74 (m a, 2H), 8,88-8,90 (d, 2H), 9,04-9,19 (m a, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,45 (s, 1H) ppm.

La forma cristalina producida por el procedimiento que se ha descrito anteriormente (Forma 1) también tiene las características que se han mostrado en el patrón de difracción de rayos X de polvo correspondiente de la Figura 1/1. Los picos característicos principales son 12,7, 18,1, 21,0, 22,2 y 23,6 grados 2-theta $\pm$ 0,1 grados 2-theta y se indican adicionalmente en la tabla 1 a continuación.

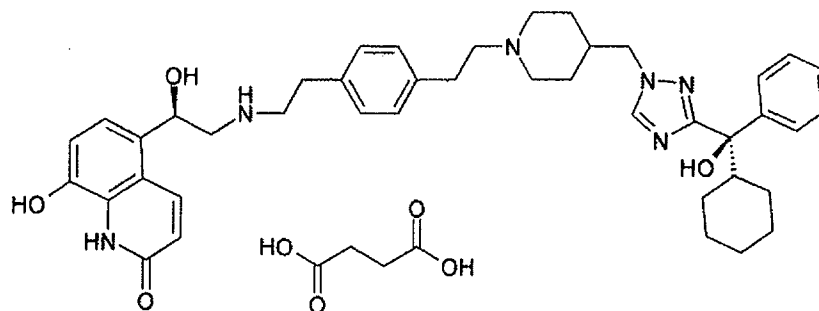
Tabla 1 - Picos PXRD característicos para el Ejemplo 2a

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

Ejemplo 2b

15 Sal succinato 5-[(1R)-2-[[2-(4-{2-[4--({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-

1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il}etil}fenil}etil}amino}-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona

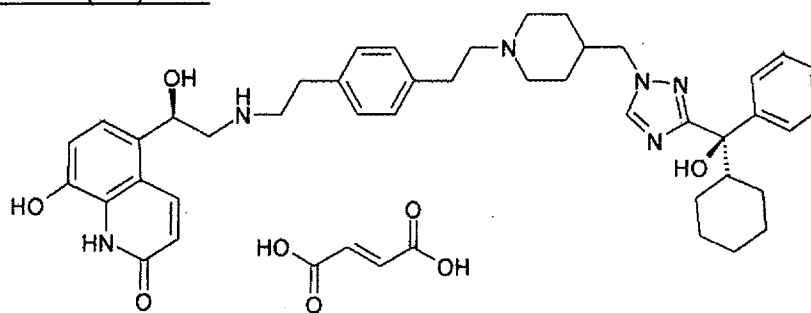


Se disolvió 5-[(1R)-2-{[2-(4-{2-[4-({3-[(R)-ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il}etil}fenil)etil]amino}-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Ejemplo 2, 50 mg, 0,07 mmol) en metanol (4 ml). Se añadió una solución de ácido succínico (8,4 mg, 0,07 mmol) en metanol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

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

Ejemplo 2c

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

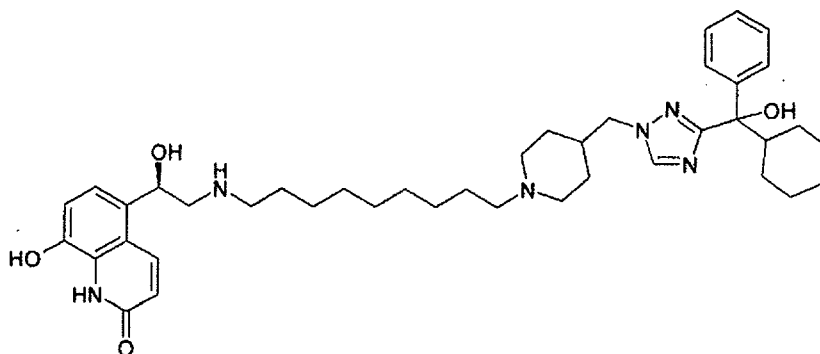
hidroxiquinolin-2(1H)-ona

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

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

Ejemplo 3

5-[(1R)-2-({9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperidin-1-il]nonil}amino)-1-hidroxietil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona
 20



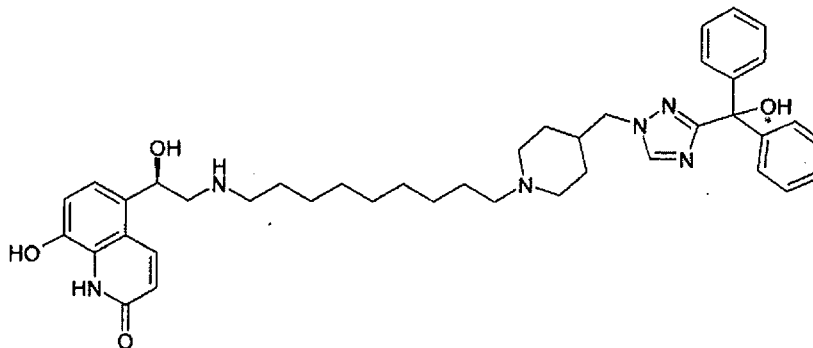
El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({9-[4-({3-[ciclohexil(hidroxi)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]nonil}amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 24, 18 mg, 0,022 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo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

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

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

Ejemplo 4

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



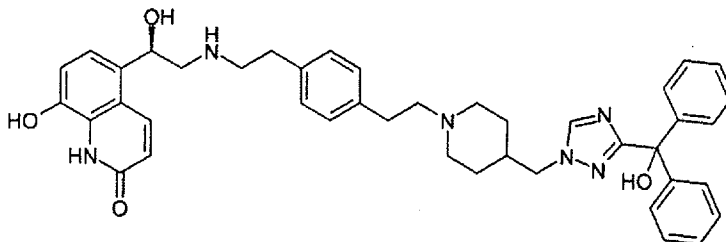
El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(1R)-1-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-({9-[4-({3-[hidroxi(difenil)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)piperidin-1-il]nonil}amino)etil]-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona (Preparación 30, 260 mg, 0,322 mmol) usando el mismo procedimiento que se ha descrito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

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

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

Ejemplo 5

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



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

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

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

5 **Evaluación de afinidad de unión en el receptor muscarínico M_3 recombinante**

Preparación de membrana

Se homogeneizaron sedimentos celulares de células CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresaban de manera recombinante el receptor muscarínico M_3 humano en HEPES 20 mM (pH 7,4) y se centrifugaron a 10 48.000 x g durante 20 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió en tampón y se repitieron las etapas de homogeneización y centrifugación. El sedimento resultante se resuspendió en tampón 1 ml por volumen celular envasado original 1 ml y se repitió la etapa de homogeneización. La estimación proteica se realizó en la suspensión y en alícuotas de ~1 mg/ml 1 ml congeladas a - 15 80°C.

Protocolo de ensayo de unión de competición de Mh_3

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

25 Una vez añadidos todos los componentes del ensayo, se recubrieron las

placas y se incubaron a temperatura ambiente durante 24 h con agitación. Este el ensayo se terminó con filtración rápida a través de placas Unifiltro GF/B previamente impregnadas con polietilenimina al 0,5%, usando un colector Packard filtermate, la placa del filtro se lavó después con un tampón de ensayo 3x1 ml a 4°C. Las placas del filtro se secaron a 45°C durante 1 h. Los fondos de las placas del filtro se sellaron y se añadieron 50 µl/pocillo de Microscint "0", la parte superior de las placas se sellaron con un Topseal. Después de 90 minutos, las placas se leyeron en un Topcount NXT (tiempo de lectura de 1 minuto por pocillo).

Los datos resultantes se expresaron como un porcentaje de la unión específica (unión específica = unión total – unión no específica). Se represento el % de unión específica frente a la concentración del compuesto de ensayo para determinar una CI_{50} de una curva sigmoideal usando un programa de análisis de datos interno. Los valores CI_{50} se corrigieron para valores K_i aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff:

ecuación Cheng-Prusoff:

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

en la que CI_{50} es la concentración de fármaco no marcado que inhibe en un 50% la unión específica al radioligando.

[L] es la concentración de radioligando libre y K_D y K_i son las constantes de disociación del equilibrio del radioligando y fármaco no marcado respectivamente.

Valoración funcional de la potencia y eficacia agonista usando un ensayo de AMPc de célula completa en células CHO que expresan el receptor $h\beta_2$

Cultivo celular

Se conservaron células CHO (Ovario de Hámster Chino) que expresaban de manera recombinante el receptor β_2 adrenérgico humano en un medio de cultivo compuesto por F12:DMEM (Gibco 21331-020) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS: Sigma F4135), puromicina 10 $\mu\text{g/ml}$ (Sigma P8833), Geneticina 0,1 mg/ml G418 (Sigma G7034) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513). Las células se mantuvieron en condiciones estériles a 37°C, en una atmósfera contenía CO_2 al 5%.

Protocolo de ensayo del AMPc en $h\beta_2$

Se recogieron células para ensayar cuando alcanzaron el 80/90% de confluencia usando tripsina al 0,25% (Sigma T4049) se incubaron con las células durante 5 minutos a 37°C en una atmósfera que contenía CO_2 al 5%.

Las células desprendidas se recogieron en un medio de cultivo calentado (composición descrita anteriormente), y se resuspendieron en un medio de ensayo (F12:DMEM (Gibco 21331-020) que contenía suero bovino fetal al 1% (FBS: Sigma F4135) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513)) para dar una concentración celular viable de $0,25 \times 10^6$ células/ml. Se añadieron 100 μl de esta suspensión a cada pocillo de una microplaca View-plate (Perkin Elmer 6005181) de 96 pocillos tratada con cultivo tisular y se incubó la placa en una atmósfera que contenía CO_2 al 5% a 37°C durante una noche. Al día siguiente, las células se lavaron (Skatron Skanstacker 300 4 x 200 μl) con medio salino tamponado con fosfato (PBS). Las placas después se secaron y el medio se sustituyó con PBS 50 μl más isobutilmetilxantina 0,5 mM (IBMX) (Sigma I5789)

antes de volver a la incubadora durante 30 minutos. El procedimiento de lavado de placa con PBS se repitió; seguido por la adición de PBS 50 μ l más IBMX 0,5 mM y PBS 50 μ l más DMSO al 2% y las placas volvieron a la incubadora durante 30 minutos. Los intervalos de concentración de los compuestos de
5 ensayo se prepararon en PBS que contenía DMSO al 2%. El procedimiento de lavado de placa con PBS se repitió y después se añadieron 50 μ l de PBS mas IBMX 0,5 mM a las placas del ensayo, seguido por la adición de 50 μ l de cada concentración del compuesto de ensayo al pocillo apropiado. Se añadieron 50 μ l por pocillo de DMSO al 2% o Formoterol 200 nM a los pocillos control, dando
10 una concentración de ensayo final de DMSO al 1% o Formoterol 100 nM. Las placas volvieron a la incubadora durante 30 minutos más. Al final del período de incubación el procedimiento de lavado de placas en PBS se repitió a un tiempo final como se ha descrito anteriormente. Las placas se secaron y se añadieron 30 μ l por pocillo de PBS seguido por una mezcla de 40 μ l por pocillo
15 de AMPc II ED/Sustrato y una mezcla de 40 μ l por pocillo de una mezcla de AMPc II EA-Ab/lisis (DiscoverX 90-034-03). Las placas después se incubaron en la oscuridad durante un mínimo de 4 horas a temperatura ambiente. Las placas se leyeron usando un lector de placa Fusión (protocolo luminiscente, se leyó cada pocillo durante 1 segundo). Se representaron las curvas del efecto de
20 concentración y se determinaron los valores CE_{50} & E_{max} usando un ajuste sigmoideo de 4 parámetros generado usando un programa de análisis de datos interno. El formoterol y salmeterol se ejecutaron en cada ensayo como referencias convencionales.

Se ha descubierto por lo tanto que los compuestos de fórmula (1) de
25 acuerdo con la presente invención que se han ensayado en los ensayos

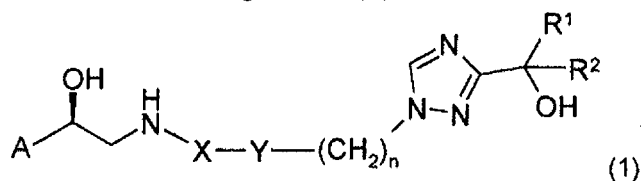
anteriores muestran actividad agonista para el receptor $h\beta_2$ y actividad antagonista para el receptor hM_3 según se indica en la siguiente tabla:

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

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

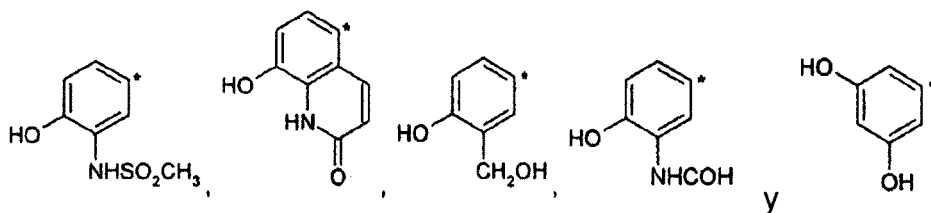
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1),



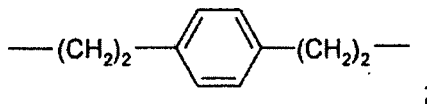
en la que:

A se selecciona entre:

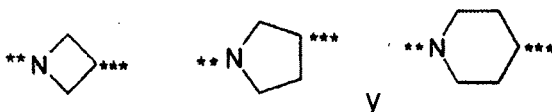


en las que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo;

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



Y se selecciona entre



- 15 en las que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X;
n es 0 ó 1;

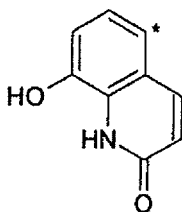
R^1 se selecciona entre ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, furanilo y tiofenilo; y,

R^2 se selecciona entre fenilo, furanilo y tiofenilo;

o sus sales farmacéuticamente aceptables de o los solvatos farmacéuticamente

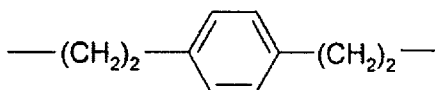
aceptables de dichos compuestos o sales.

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

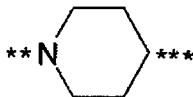


en la que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxilo.

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



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



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

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1

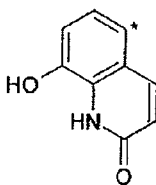
a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que R^1 es fenilo o ciclohexilo.

5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que R^2 es fenilo.

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

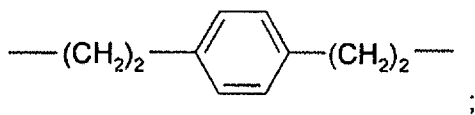
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, en el que:

A es de fórmula:

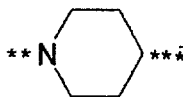


en la que * representa el punto de unión de A al carbono que lleva el hidroxí;

X es $-(CH_2)_9-$ o es de fórmula:



Y es de fórmula:



en la que ** y *** representan los puntos de unión, uniéndose ** a X;
n es 1;

R¹ es ciclohexilo o fenilo y R² es fenilo.

5

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo que consiste en:

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

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

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

15 ona,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13. Un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, para su uso

64

en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados del grupo constituido por:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma bronquial atópica, mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones patofisiológicas, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infectiva causada por bacterias, hongos, protozoos o infecciones virales, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome del infante sibilante y bronqueolitis;
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias inferiores y enfisema;
- enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad de las vías respiratorias obstructiva o inflamatoria que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinófila crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por la obstrucción irreversible, progresiva de las vías respiratorias, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SDRA), empeoramiento de las vías respiratorias consiguiente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías

respiratorias que está asociada con hipertensión pulmonar;

- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquidónica, bronquitis catarral, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis estafilocócica o estreptocócica y bronquitis vesicular;
- lesión pulmonar aguda; y
- bronquiectasias de cualquier tipo, etiología, o patogénesis, en particular bronquiectasias que es un miembro que se selecciona del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia jaculada, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia cística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

15 14. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal, con otro u otros agentes terapéuticos seleccionados entre:

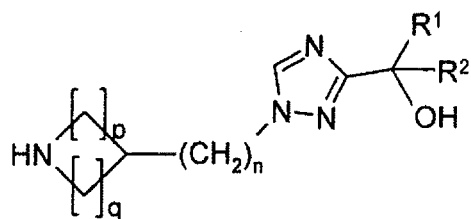
- (a) inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora (FLAP) de 5-lipoxigenasa;
- (b) antagonistas de leucotrieno (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄;
- (c) antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H₁ y H₃;
- (d) agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptor α_1 y α_2 para uso descongestionante;

- (e) inhibidores de PDE, por ejemplo, inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5;
- (f) agonistas del receptor Beta 2;
- (g) antagonistas del receptor muscarínico M3 o agentes anticolinérgicos;
- (h) componentes duales activos como agonistas β_2 y antagonistas del receptor muscarínico M3;
- 5 (i) Teofilina;
- (j) cromoglicato sódico;
- (k) inhibidores de COX tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 selectivos como no selectivos (AINE);
- 10 (l) antagonistas de los receptores de prostaglandina e inhibidores de prostaglandina sintetasa;
- (m) glucocorticosteroides orales e inhalados;
- (n) agonistas disociados del receptor de corticoides (DAGR);
- (o) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias
- 15 endógenas;
- (p) agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF- α);
- (q) inhibidores de la adhesión molecular incluyendo antagonistas de VLA-4;
- (r) antagonistas del receptor quinina- B_1 y B_2 ;
- (s) agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores de la ruta de IgE y
- 20 ciclosporina;
- (t) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP);
- (u) antagonistas del receptor de taquiquinina NK_1 , NK_2 , y NK_3 ;
- (v) inhibidores de proteasas tales como inhibidores de elastasa;
- (w) agonistas del receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b;
- 25 (x) inhibidores de uroquinasa ,

- (y) compuestos que actúan en los receptores de dopamina, tales como agonistas de D2;
- (z) moduladores de la ruta $\text{NF}_{\kappa\beta}$, tales como inhibidores de IKK;
- (aa) moduladores de rutas de señalización de citoquina tales como quinasa
- 5 MAP p38, quinasa PI3, quinasa JAK, quinasa syk, EGFR o MK-2;
- (bb) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos;
- (cc) agentes que potencian respuestas a los corticosteroides inhalados;
- (dd) antibióticos y agentes antivirales eficaces frente a microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio;
- 10 (ee) inhibidores de HDAC;
- (ff) antagonistas de CXCR2;
- (gg) antagonistas de integrina;
- (hh) quimioquinas;
- (ii) bloqueantes del canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores del canal de
- 15 sodio epitelial (ENaC);
- (jj) agonistas de P2Y2 y otros agonistas de receptores de nucleótidos;
- (kk) inhibidores de tromboxano;
- (ll) inhibidores de la síntesis de PGD_2 y receptores PGD_2 , (DP1 y DP2/CRTH2);
- (mm) niacina y
- 20 (nn) factores de adhesión incluyendo VLAM, ICAM y ELAM.

15. Un compuesto de fórmula:

90

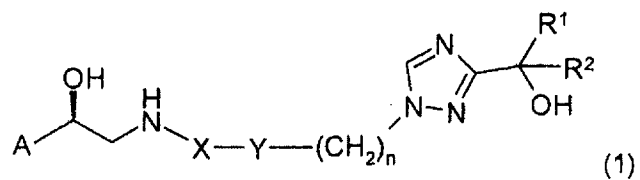


(5)

en la que p y q se seleccionan independientemente entre 1 ó 2 y n, R¹ y R² son como se ha definido en la reivindicación 1.

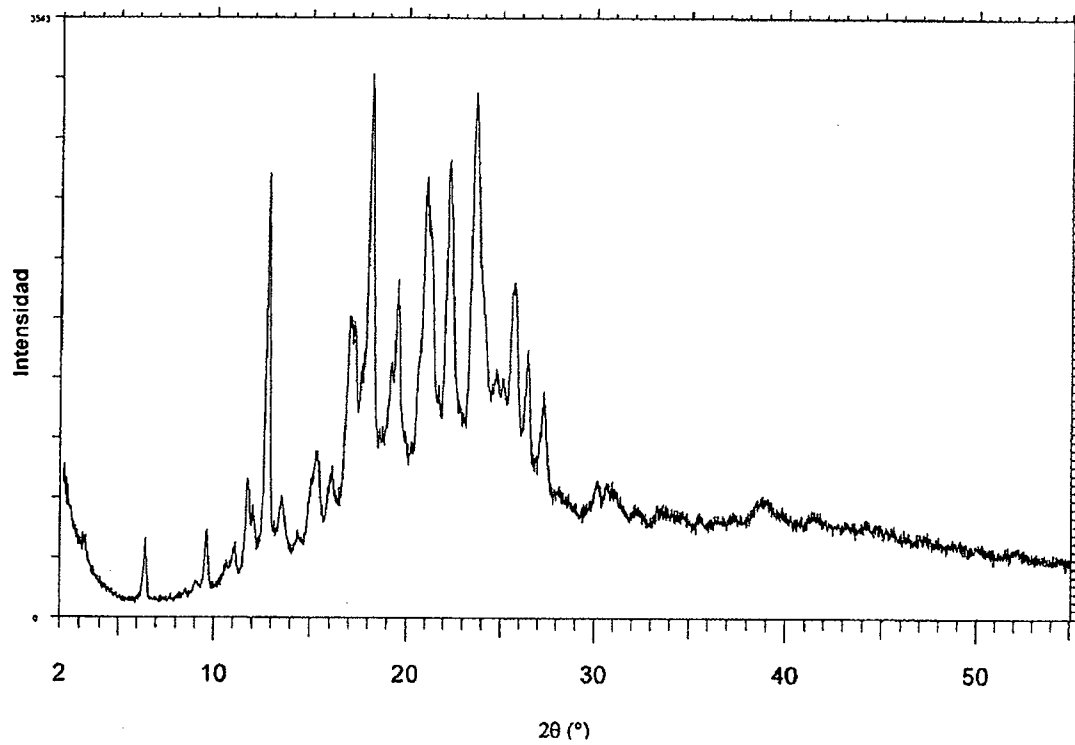
RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (1)



5 y a procedimientos para la preparación de, intermedios usados en la preparación de, composiciones que los contienen y al uso de, tales derivados. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en numerosas enfermedades, trastornos y afecciones, en particular enfermedades, trastornos y afecciones inflamatorias, alérgicas y respiratorias.

a1

FIG. 1/1



No. 10-160881- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:01:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 160881
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/052986
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

0 3 8 9 8

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	10 160881
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/052986
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

003899

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11