

PCT
R

Q2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-160882

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTA

DELEGATURA DE PRO
DIRECCION DE NUE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160882-00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:03:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS NOVEDOSOS ACTIVOS COMO ANTAGONISTAS DE
RECEPTOR MUSCARÍNICO

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 14 de Diciembre de 2010

P2010/000190

Can, 15-02-2011

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160882- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:03:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000190

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 PAUL GLOSSOP, 2. CHARLOTTE ALICE LOUISE LANE

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

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2009/052859

Fecha

Julio 1, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/007552

Fecha

Enero 21, 2010

6

**Título (54) COMPUESTOS NOVEDOSOS ACTIVOS COMO ANTAGONISTAS DE
RECEPTOR MUSCARÍNICO**

Clasificación Internacional (51) C07D 211/476, A61K 31/445, A61P 13/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 15, 2008

(31) Número de Solicitud

61/080.726

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.



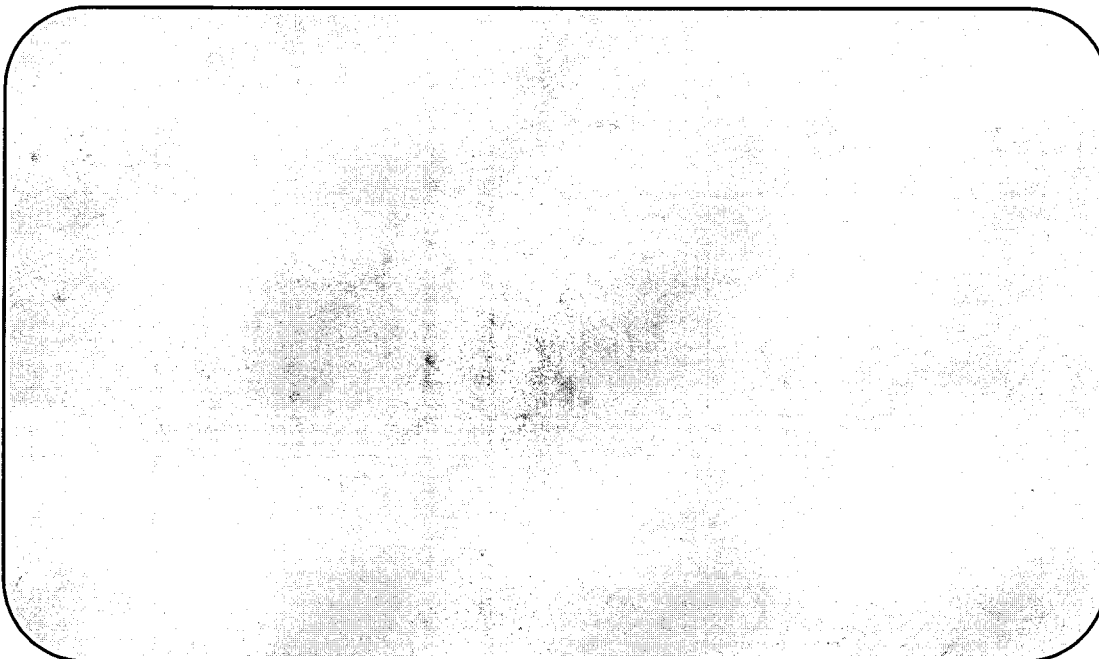
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

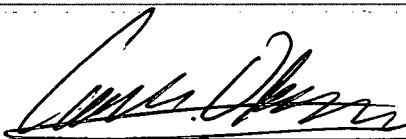


FIGURA CARACTERÍSTICA:



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. 10-160882-00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:03:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 109,370
FECHA : DICIEMBRE 22 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	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

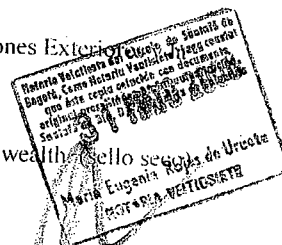
6. El día 12 de Mayo de 2006.

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 376-1092 Minjusticia

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: 6th May 2006

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

Poder

El suscrito,

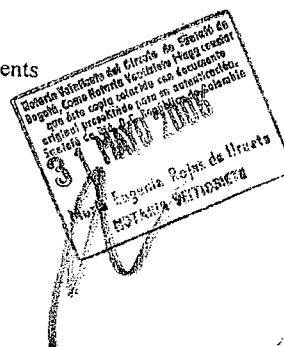
PFIZER LIMITED

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 substitutions.

Stephane Drouin, Executive Director of European Patents



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

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.

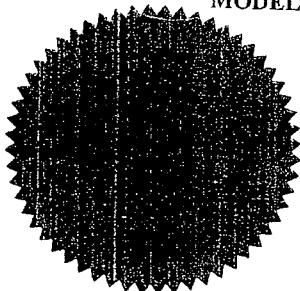
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

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



X

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
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

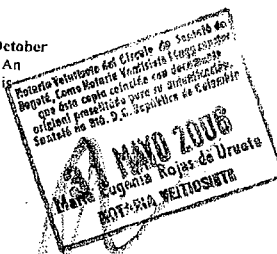
9. Stamp:
timbre: 10. Signature: S. Kemsley



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
21 January 2010 (21.01.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/007552 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 211/46 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2009/052859
- (22) International Filing Date:
1 July 2009 (01.07.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/080,726 15 July 2008 (15.07.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PFIZER LIMITED** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **GLOSSOP, Paul Alan** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB). **LANE, Charlotte Alice Louise** [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich Kent CT13 9NJ (GB).
- (74) Agent: **DROUIN, Stephane**; Pfizer Global Research and Development, 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).

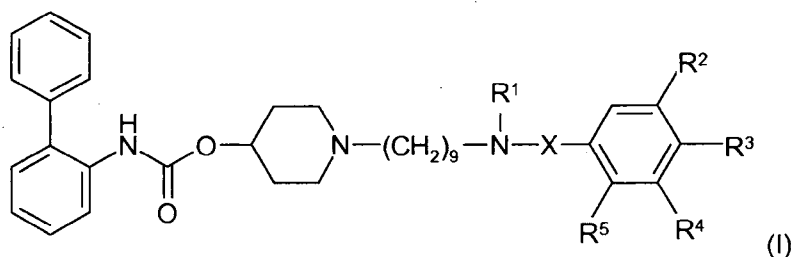
Declarations under Rule 4.17:

- 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: NOVEL COMPOUNDS ACTIVE AS MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONISTS

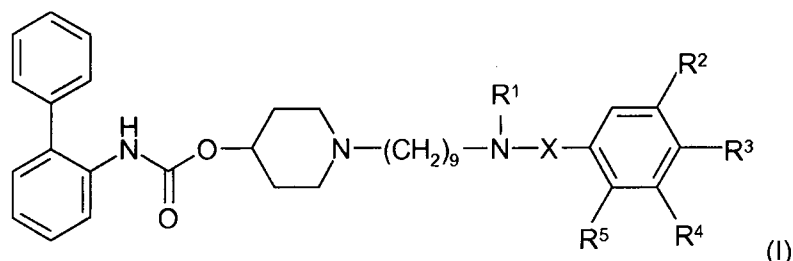


(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) processes and intermediates for their preparation, their use as muscarinic antagonists and pharmaceutical compositions containing them.

WO 2010/007552 A1

Novel compounds active as muscarinic receptor antagonists

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



- 5 in which R^1 to R^5 and X have the meanings indicated below, and to processes and intermediates for the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

Cholinergic muscarinic receptors are members of the G-protein coupled receptor super-family and are further divided into 5 subtypes, M_1 to M_5 . Muscarinic receptor sub-types are widely and differentially
 10 expressed in the body. Genes have been cloned for all 5 sub-types and of these, M_1 , M_2 and M_3 receptors have been extensively pharmacologically characterized in animal and human tissue. M_1 receptors are expressed in the brain (cortex and hippocampus), glands and in the ganglia of sympathetic and parasympathetic nerves. M_2 receptors are expressed in the heart, hindbrain, smooth muscle and in the synapses of the autonomic nervous system. M_3 receptors are expressed in the brain, glands and
 15 smooth muscle. In the airways, stimulation of M_3 receptors evokes contraction of airway smooth muscle leading to bronchoconstriction, while in the salivary gland M_3 receptor stimulation increases fluid and mucus secretion leading to increased salivation. M_2 receptors expressed on smooth muscle are understood to be pro-contractile while pre-synaptic M_2 receptors modulate acetylcholine release from parasympathetic nerves. Stimulation of M_2 receptors expressed in the heart produces bradycardia.

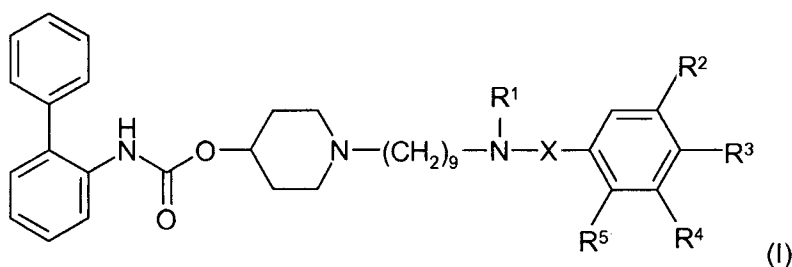
20 Short and long-acting muscarinic antagonists are used in the management of asthma and COPD; these include the short acting agents Atrovent® (ipratropium bromide) and Oxivent® (oxitropium bromide) and the long acting agent Spiriva® (tiotropium bromide). These compounds produce bronchodilation following inhaled administration. In addition to improvements in spirometric values, anti-muscarinic use in chronic
 25 obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with improvements in health status and quality of life scores.

As a consequence of the wide distribution of muscarinic receptors in the body, significant systemic exposure to muscarinic antagonists is associated with effects such as dry mouth, constipation, mydriasis, urinary retention (all predominantly mediated via blockade of M_3 receptors) and tachycardia (mediated by
 30 blockade of M_2 receptors). A commonly reported side-effect following inhaled administration of therapeutic dose of the current, clinically used non-selective muscarinic antagonists is dry-mouth and while this is reported as only mild in intensity it does limit the dose of inhaled agent given.

Accordingly, there is still a need for M_3 receptor antagonists that would have an appropriate
 35 pharmacological profile, for example in term of potency, pharmacokinetics or duration of action and in particular for an administration by the inhalation route. In addition, as muscarinic receptor antagonists are suitable for the treatment of chronic diseases, such as asthma or COPD, they are likely to be co-

administered with other compounds at least from time to time. Thus, such compounds would preferably have a low potential for interaction with co-administered compounds. In this context, the present invention relates to novel M₃ receptor antagonists.

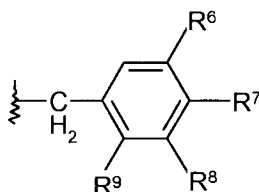
5 The invention relates to a compound of formula (I)



or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, wherein:

X is selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$;

10 R^1 is H or methyl or alternatively when X is $-\text{CH}_2-$ then R^1 can also represent a group of formula:



wherein one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is OH, one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is halo, one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is H, and one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is selected from H or halo;

one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is OH, one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is H, one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is halo, and one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is H or halo, or alternatively when X is $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ and R^1 is methyl then R^4 can also be OH while R^2 , R^3 and R^5 are H.

In the here above general formula (I), the term "halo" denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo. Preferred halo groups are fluoro or chloro.

Preferred compounds according to the invention are:

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

25 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-chloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-fluoro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

30 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(5-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-chloro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- 5 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-chloro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- naphthalene-1,5-disulfonate salt;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-5-chloro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-hydroxy-3,5-dichloro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 15 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4-fluoro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4,5-dichloro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-difluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 20 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(5-chloro-2-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4-chloro-5-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-5-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 25 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-hydroxy-4-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-hydroxy-3-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[bis-(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 30 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4,5-dichloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- 35 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(5-chloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- 40 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

19

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

5 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-difluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,4-difluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

15 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-chloro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(5-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

20 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(5-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester and

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester; or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts.

25

More preferred compounds according to the present invention are:

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

30 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-chloro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-fluoro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

35 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

40 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-chloro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

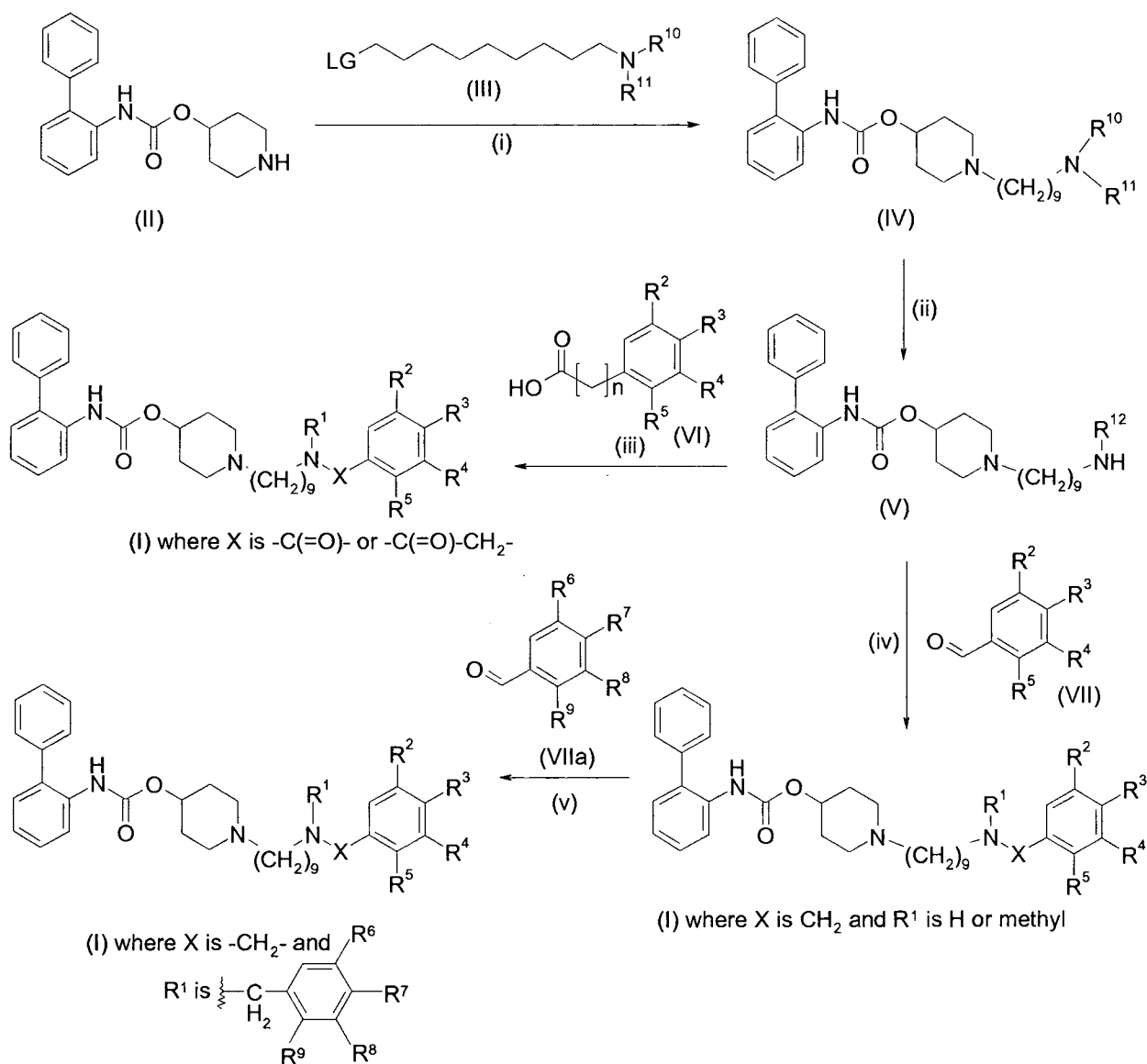
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-difluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
5 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-hydroxy-4-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[bis-(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4,5-dichloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl
10 ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl
ester;
15 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl
ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4-chloro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl
ester;
20 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[[2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
and
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said
compounds or salts.
25
Even more preferred compounds according to the present inventions are:
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[[2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl
yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
30 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl
ester;
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[[2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester
35 and
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said
compounds or salts.
40 Most preferred compounds are Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[[2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-
amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester; and Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-

methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts.

Compounds of formula (I) may be prepared in a variety of ways. The routes below illustrate one such way of preparing these compounds; the skilled person will appreciate that other routes may be equally as practicable.

Scheme 1



wherein:

R¹⁰ is methyl or a suitable protecting group such as tert-butoxycarbonyl;

R¹¹ is a suitable protecting group such as tert-butoxycarbonyl;

R¹⁰ and R¹¹ may form together a suitable protecting group such as phthalimide;

R¹² is H or methyl;

n = 0 or 1;

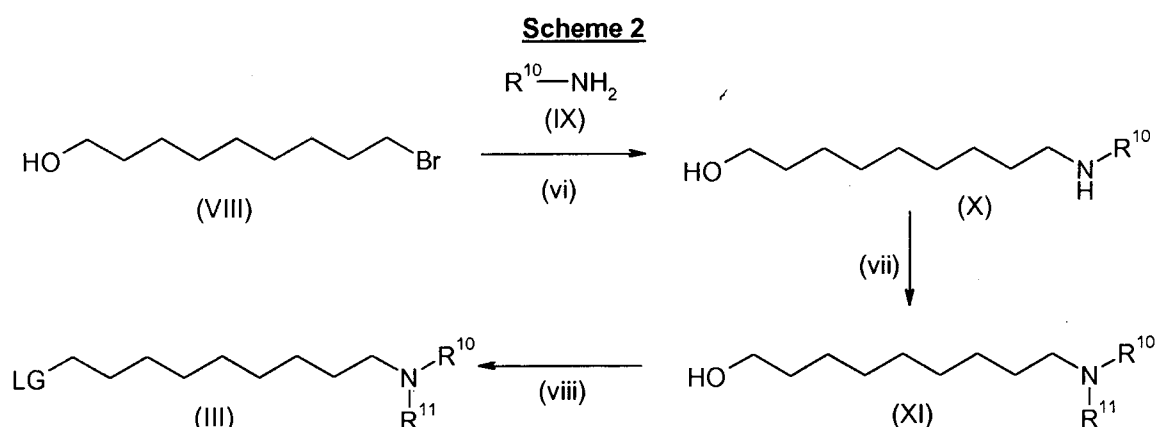
LG represents a suitable leaving group such as bromide or mesylate; and

R¹ to R⁹ and X are as defined for compounds of formula (I) unless otherwise stated.

The compound of formula (II) may be prepared as described in US 2006/205779.

The compound of formula (III) where LG is bromide and both R^{10} and R^{11} are tert-butoxycarbonyl may be prepared as described in WO 2007/107828.

The compound of formula (III) where LG is mesylate, R^{10} is methyl and R^{11} is tert-butoxycarbonyl may be prepared as described in Scheme 2:



wherein R^{10} is methyl, R^{11} is tert-butoxycarbonyl and LG is mesylate.

The compound of formula (VIII) is commercially available.

The compound of formula (IX) is commercially available.

The compound of formula (X) may be prepared from the compound of formula (VIII) and (IX) by bromide displacement (process step (vi)). Typical conditions comprise reaction of compound (VIII) with excess compound (IX) (methylamine, 33% solution in ethanol) at room temperature for 18 hours.

The compound of formula (XI) may be prepared from the compound of formula (X) by Boc protection (process step (vii)). Typical conditions comprise reaction of compound (X) with Boc anhydride in a suitable solvent such as dichloromethane at 0°C to room temperature for 4 hours.

The compound of formula (III) may be prepared from the compound of formula (XI) by mesylation (process step (viii)). Typical conditions comprise reaction of compound (XI) with methane sulfonyl chloride and a suitable base such as triethylamine, in a suitable solvent such as dichloromethane, at 5°C to room temperature for 1 hour.

The compound of formula (III) wherein LG is bromide and R^{10} is methyl or wherein LG is mesylate and R^{10} is tert-butoxycarbonyl or wherein LG is mesylate or bromide and R^{10} and R^{11} are together a phthalimide may be prepared using a procedure similar to those described in Scheme 2.

The compound of formula (IV) may be prepared from the compound of formula (II) and compound of formula (III), by alkylation (process step (i)). Typical conditions comprise reaction of compound (II) with compound (III) and a suitable base such as triethylamine, sodium carbonate or potassium carbonate, in a suitable solvent such as dimethylformamide, at temperatures between 60-70°C, for 18-48 hours.

5

The Compounds of formula (V) may be prepared from the compounds of formula (IV), by deprotection using standard methodology as described in "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P. Wutz (process step (ii)). When R^{10} and R^{11} , or R^{11} is tert-butoxycarbonyl; typical conditions comprise reaction of compound (IV) with hydrogen chloride in a suitable solvent such as dioxane, at room temperature, for 18 hours. When R^{10} and R^{11} represent phthalimide; typical conditions comprise reaction of compound (IV) with hydrazine hydrate in a suitable solvent such as ethanol, at 90°C for 3 hours.

10

The compounds of formula (VI) are commercially available, known in the literature or they may be easily prepared by persons skilled in the art according to standard procedures.

15

The Compounds of formula (VII) and (VIIa) are commercially available, known in the literature or they may be easily prepared by persons skilled in the art according to standard procedures.

20

The compounds of formula (I) where X is $-C(=O)CH_2-$ or $-C(=O)-$ may be prepared from the compounds of formula (V) and compounds of formula (VI) by acylation (process step (iii)). Typical conditions comprise reaction of compound (V) and compound (VI) with suitable coupling agents such as (3-(dimethylamino)propyl)ethyl carbodiimide hydrochloride or O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate, optionally in the presence of a suitable additive such as 1-hydroxy benzotriazole monohydrate or N,N-dimethylaminopyridine, with a suitable base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine, in a suitable solvent such as dichloromethane, dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1-methyl-2-pyrrolidinone or 2-methyltetrahydrofuran, at room temperature to 60°C, for 18 to 72 hours.

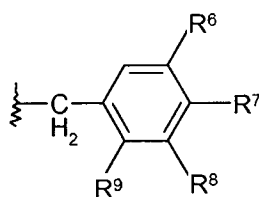
25

30

The compounds of formula (I) where X is CH_2 and R^1 is H or methyl may be prepared from the compounds of formula (V) and compounds of formula (VII) by reductive amination (process step (iv)). Typical conditions comprise reaction of compound (V) with compound (VII) in a suitable solvent such as ethanol, dichloromethane or dichloroethane, optionally in the presence of a suitable catalyst such as acetic acid or titanium tetraisopropoxide, optionally in the presence of a drying agent such as sodium sulfate, and optionally in the presence of a suitable base such as triethylamine, at room temperature for 1 to 18 hours, followed by addition of a suitable reducing agent such as sodium borohydride, sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride at 0°C to room temperature, for 18 to 24 hours.

35

The compounds of formula (I) where X is CH_2 and R^1 is



may be prepared from compound of formula (I) where X is CH₂ and R¹ is H and compound of formula (VIIa) by reductive amination (process step (v)). Typical conditions comprise reaction of compound (I) with compound (VIIa) in a similar manner to that previously described for process step (iv).

5

The preparation of compounds of formula (I) 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).

10

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

15

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I) include the acid addition and base salts thereof.

20

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, 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, pyroglutamate, saccharate, stearate, succinate, tannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

25

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.

30

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, 2002).

35

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

- (i) by reacting the compound of formula (I) with the desired acid or base;

13

- (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (I) 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 (I) 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 a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

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

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

Also included within the scope of the invention are multi-component complexes (other than salts and solvates) wherein the drug and at least one other component are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Complexes of this type include clathrates (drug-host inclusion complexes) and co-crystals. The latter are typically defined as crystalline complexes of neutral molecular constituents which are bound together through non-covalent interactions, but could also be a complex of a neutral

molecule with a salt. Co-crystals may be prepared by melt crystallisation, by recrystallisation from solvents, or by physically grinding the components together - see Chem Commun, 17, 1889-1896, by O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004). For a general review of multi-component complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, by Halebian (August 1975).

5

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as $\text{-COO}^-\text{Na}^+$, $\text{-COO}^-\text{K}^+$, or $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$) or non-ionic (such as $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

15

Hereinafter all references to compounds of formula (I) include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

20

The compounds of the invention include compounds of formula (I) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isotopically-labeled compounds of formula (I).

25

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of formula (I) are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of formula (I) which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of formula (I) 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 Prodrugs 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).

30

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of formula (I) 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).

35

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (I) contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of formula (I) is replaced by $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkanoyloxymethyl}$; and
- 40 (ii) where the compound of formula (I) contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where $\text{R} \neq \text{H}$), 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 (I) 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 (I) may themselves act as prodrugs of other compounds of the formula (I).

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of formula (I), 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 (I) contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH₃ -> -CH₂OH);
- (ii) where the compound of formula (I) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I) 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 ¹¹C, ¹³C and ¹⁴C, chlorine, such as ³⁶Cl, fluorine, such as ¹⁸F, iodine, such as ¹²³I and ¹²⁵I, nitrogen, such as ¹³N and ¹⁵N and oxygen, such as ¹⁵O, ¹⁷O and ¹⁸O.

Certain isotopically-labelled compounds of formula (I), 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.* ¹⁴C, 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 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O and ¹³N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of formula (I) 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 reagent 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. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO.

- 5 The compounds of formula (I) should be assessed for their biopharmaceutical properties, such as solubility and solution stability (across pH), permeability, etc., in order to select the most appropriate dosage form and route of administration for treatment of the proposed indication.

- 10 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. Preferably, the compounds according to the present invention are administered as crystalline products.

- 15 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
20 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
25 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, and/or buccal, lingual, or sublingual administration by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

- 30 Formulations suitable for oral administration include solid, semi-solid and liquid systems such as tablets; soft or hard capsules containing multi- or nano-particulates, liquids, or powders; lozenges (including liquid-filled); chews; gels; fast dispersing dosage forms; films; ovules; sprays; and buccal/mucoadhesive patches.

- 35 Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose) 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
40 suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

15

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).

- 5 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
10 cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant 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,
15 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.

- 20 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.

- 25 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.

- 30 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 %
35 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
40 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-swella-
5 thin film dosage forms which may be rapidly dissolving or mucoadhesive and typically comprise a compound of formula I, 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.

10 The compound of formula (I) 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 (I) may be in the form of multiparticulate beads.

15 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 %.

20 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
25 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
30 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*
35 (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,
40 intrasynovial and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

b

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.

5

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.

10

The solubility of compounds of formula (I) 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.

15

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 suspension or 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 semi-solids and suspensions comprising drug-loaded poly(*dl*-lactic-co-glycolic)acid (PGLA) microspheres.

20

The compounds of the invention may also be administered topically, (intra)dermally, or transdermally to the skin or mucosa. 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.

25

Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

30

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

35

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.

40

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, 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, or as nasal drops. 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 1µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1µl to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of formula I, 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 pre-filled capsule, blister or pocket or by a system that uses 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 the compound of formula (I) according to the present invention, 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 (I) are particularly suitable for an administration by inhalation. According to a preferred embodiment, the compounds according to the present invention are administered through a dry

17

powder inhaler. In this case, the compounds according to the present invention are conveniently formulated with lactose so as to form a dry powder.

5 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.

10 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.

15 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, gels, 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, gelatin, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride.

20 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.

25 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.

30 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.

35

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 coadministration of the compositions.

40

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) 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.

5

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and 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.

10

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, oral administration may require a total daily dose of from 0.1mg to 1000mg, while an intravenous dose may only require from 0.001mg to 100mg. 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 60kg 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.

15

20

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

25

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

30

Therefore, a further aspect of the present invention relates to the compounds of formula (I), or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions in which muscarinic receptors are involved.

35

The invention thus also relates to the use of the compounds of formula (I), or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for the manufacture of a medicament useful in the treatment or the prevention of diseases, disorders, and conditions in which the muscarinic receptor is involved.

40

The invention further relates to a method of treatment of a mammal, including a human being, with a muscarinic receptor antagonist including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate of said compound or salt.

18

More specifically, the present invention also concerns the compounds of formula (I), or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- 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;
- 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;
- 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.

The compounds of formula (I), or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, are preferably used in the treatment of COPD or asthma.

Other examples of diseases, disorders, and conditions which may be treated by the compounds according to the present invention are inflammatory bowel disease, irritable bowel disease, diverticular disease, motion sickness, gastric ulcers, radiological examination of the bowel, symptomatic treatment of BPH (benign prostatic hyperplasia), NSAID induced gastric ulceration, urinary incontinence (including urgency, frequency, urge incontinence, overactive bladder, nocturia and Lower urinary tract symptoms), cycloplegia, mydriatics and Parkinson's disease.

As COPD and asthma are chronic diseases, compounds used for the therapy will often be co-administered with other drugs. Therefore drug-drug interaction potential can play an important role in the overall safety of a molecule. Compounds which exhibit multiple routes of metabolism i.e. phase I and phase II (for example glucuronidation) have a lower potential for causing a significant drug-drug interaction. . Using *in vitro* metabolism data the potential for drug-drug interaction of a compound can be simulated with commercially available software, for example Simcyp®. Compounds in the current invention exhibit the advantage of both phase I and phase II metabolism resulting in a lower potential for drug-drug interaction compared to the prior art.

- 10 Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compound(s) of formula (I), or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the 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;
- 15 (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 including PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors;
- (f) Beta 2 receptor agonists;
- (g) Theophylline;
- 20 (h) Sodium cromoglycate;
- (i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs);
- (j) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase;
- (k) Oral and inhaled glucocorticosteroids;
- (l) Dissociated agonists of the corticoid receptor (DAGR);
- 25 (m) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities;
- (n) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents;
- (o) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists;
- (p) Kinin-B₁ - and B₂ -receptor antagonists;
- (q) Immunosuppressive agents including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine;
- 30 (r) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs);
- (s) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists;
- (t) Protease inhibitors such as elastase inhibitors;
- (u) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists;
- (v) Inhibitors of urokinase;
- 35 (w) Compounds that act on dopamine receptors such as D2 agonists;
- (x) Modulators of the NF κ B pathway such as IKK inhibitors;
- (y) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinase, JAK kinase, syk kinase, EGFR or MK-2;
- (z) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive;
- 40 (aa) Agents, which enhance responses to inhaled corticosteroids;
- (bb) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract;

19

- (cc) HDAC inhibitors;
(dd) CXCR2 antagonists;
(ee) Integrin antagonists;
(ff) Chemokines;
5 (gg) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors;
(hh) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists;
(ii) Inhibitors of thromboxane;
(jj) Inhibitors of PGD₂ synthesis and PGD₂ receptors (DP1 and DP2/CRT2);
(kk) Niacin; and
10 (ll) Adhesion factors including VLA-4, ICAM-1, and ELAM-1.

According to the present invention, the combinations of the compounds of formula (I) with H3 antagonists, β_2 agonists, PDE4 inhibitors, steroids, especially glucocorticosteroids, adenosine A2a receptor agonists, Modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase or syk kinase, or Leukotriene
15 antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄, are preferred.

According to the present invention, the combinations of the compounds of formula (I) with:

- glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetonide,
20 beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate; or
- β_2 agonists including in particular salbutamol, terbutaline, bambuterol, fenoterol, salmeterol, formoterol, tulobuterol and their salts;

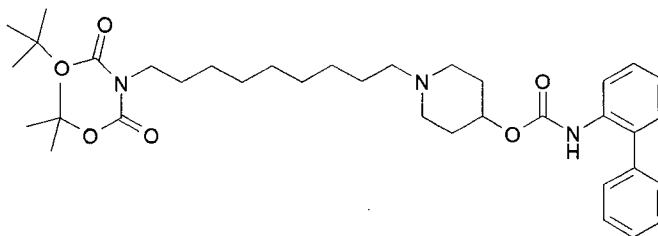
are further preferred.

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

PREPARATIONS

Preparation 1

30 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-(bis(tert-butoxycarbonyl))amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester



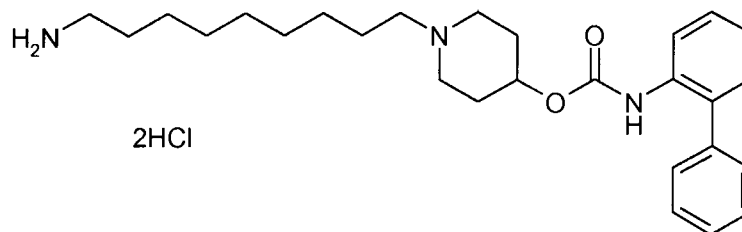
A solution of 4-piperidyl N-(2-biphenyl)carbamate hydrochloride (US2006205779, 46.6g) and N,N-Bis(tert-butoxycarbonyl)-9-bromononylamine (WO2007107828, 36.1g) in dimethylformamide (120ml) and triethylamine (60ml) was heated at 60°C for 18 hours under nitrogen. The solvent was removed under
35 reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and water (250ml each). The organic layer was separated, washed with water (100ml), then with brine (50ml) and dried over magnesium sulphate. The organic layer was evaporated to dryness to give a brown oil (71.77g) that was purified by

normal phase silica gel column chromatography using heptane:ethyl acetate:880 ammonia as eluant, 60:40:0.5 to 30:70:0.5 (by volume), to give the title compound as a white foam, 38.9g.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.20-1.25 (m, 10H), 1.30-1.70 (m, 6H), 1.50 (s, 18H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.50-2.78 (m, 3H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 2H), 4.78-4.90 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.10-7.58 (m, 8H), 8.03-8.16 (d, 1H) ppm.

Preparation 2

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt

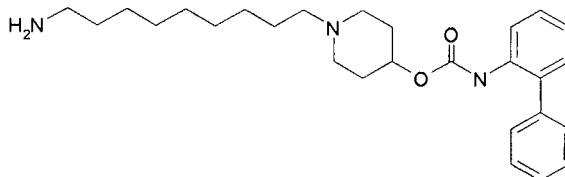


10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-(bis(tert-butoxycarbonyl))amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 1, 38.9g) was taken up in dichloromethane (120ml), followed by portionwise addition of hydrochloric acid (4M in dioxane, 177ml) and stirred at room temperature for 18 hours. The solvent and excess acid were removed *in vacuo* and the residue azeotroped with methanol several times to give the title compound as a colourless powder, 31.98g.

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ = 1.25-1.43 (m, 10H), 1.75-1.89 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 4.77-4.85 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.31-7.51 (m, 5H), 8.00 (d, 1H), 8.31 (br s, 1H) ppm.

Preparation 2a

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester



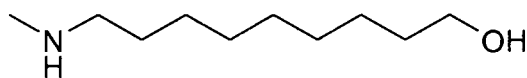
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 5g, 9.8mmol) was dissolved in dichloromethane and washed with 1N aqueous sodium hydroxide solution.

25 The organic layer was separated, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo* to yield the title compound, 3.11g.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ = 1.26-1.30 (m, 10H), 1.38-1.48 (m, 4H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.27-2.31 (m, 2H), 2.65-2.69 (t, 2H), 2.70-2.74 (m, 2H), 4.70-4.75 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.33-7.51 (m, 7H), 8.10 (d, 1H) ppm.

Preparation 3

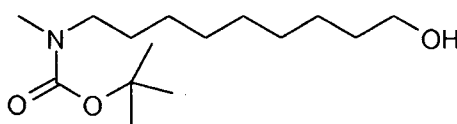
9-Methylamino-nonan-1-ol



To 9-bromononanol (25g) was added methylamine (33% solution in ethanol, 200ml) and the solution stirred for 18 hours at room temperature under nitrogen. The solvent was removed under vacuum, the resulting colourless solid was dissolved in dichloromethane (200mL), washed with aqueous sodium hydroxide solution (2M, 100ml), water (100 ml), dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow oil that solidified on standing, 14.95g. Said compound was used as such in preparation 4.

Preparation 4

(9-Hydroxy-nonyl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester

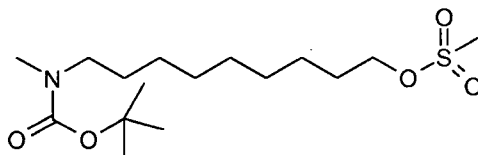


9-Methylamino-nonan-1-ol (Preparation 3, 14.95g) was suspended in a mixture of dichloromethane (250ml) and triethylamine (17.6g) and cooled in an ice-bath with stirring. Boc anhydride (18.8g) was added in portions over 5 minutes and the reaction stirred in the ice bath for 1 hour and then at room temperature for 4 hours. The reaction was washed with water (150ml), 10% aqueous citric acid solution (50ml) and saturated brine (50ml), then dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a yellow liquid, 22.95 g, 97%.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.20-1.38 (m, 10H), 1.47 (s, 9H), 1.47-1.60 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 3.10-3.22 (t, 2H), 3.78-3.83 (t, 2H) ppm.

Preparation 5

Methanesulfonic acid 9-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-nonyl ester

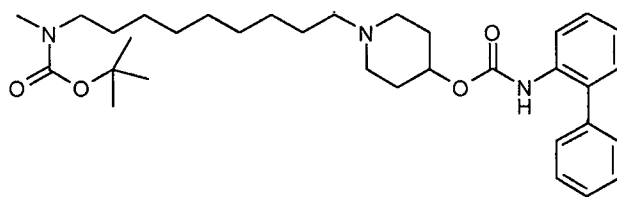


To a solution of (9-hydroxy-nonyl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (Preparation 4, 22.95g) in dichloromethane (230 mL) and triethylamine (18 mL) at 5°C, was added methane sulphonyl chloride (7.2 mL) dropwise and the viscous, cloudy solution stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was washed with water, saturated aqueous sodium bicarbonate solution and the organic layer dried (magnesium sulphate) and evaporated *in vacuo* to give the title compound as a light yellow oil, 29.30g.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 1.20-1.45 (m, 10H), 1.44 (s, 9H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 4.20-4.4.24 (t, 2H) ppm.

Preparation 6

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

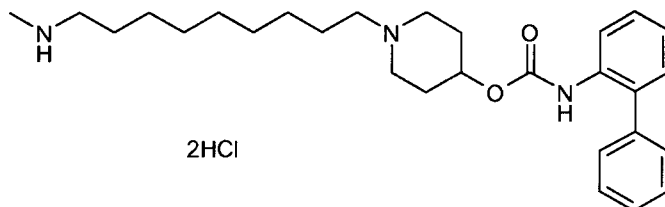


4-Piperidiny-N-(2-biphenyl)carbamate hydrochloride (US2006205779, 29.3g) was stirred with potassium carbonate (46g) in dimethylformamide (250ml) for 0.5 hour. Methanesulfonic acid 9-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-nonyl ester (Preparation 5, 27.7g) and potassium iodide (277mg) were then added. The reaction mixture was stirred at 65°C for 24 hours, then additional dimethylformamide (100 mL) was added to aid stirring at 65°C for a further 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between water and ethyl acetate (500ml each). The aqueous layer was separated and extracted with further ethyl acetate (200ml). The combined organic layers were washed with saturated brine, dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The crude residue (46.46g) was purified by normal phase silica gel column chromatography using ethyl acetate:heptane:880 ammonia (80:20:0.5, by volume) as eluant to give the title compound as a colourless oil which crystallised on standing, 30g, 65%.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 1.22-1.38 (m, 12H), 1.44 (s, 9H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.12-2.24 (t, 2H), 2.23-2.30 (t, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 4.63- 4.78 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.08-7.56 (m, 8H), 8.03-8.15 (d, 1H) ppm.

Preparation 7

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt

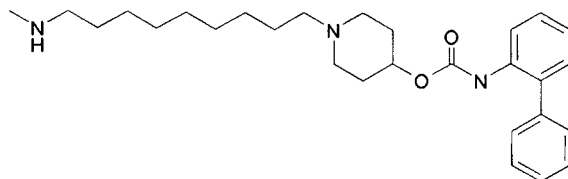


Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester (Preparation 6, 18.5g) was stirred in a solution of hydrochloric acid in dioxane (85ml, 4M) at room temperature for 18 hours. The solvent and excess acid were removed *in vacuo* and the residue azeotroped twice with dichloromethane (100ml) to give the title compound as a white solid, 18.0g.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 1.22-1.38 (m, 10H), 1.54-2.10 (m, 8H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.57- 4.67 (m, 1H), 4.74 (bs, 1H), 7.30-7.45 (m, 8H), 8.80-8.90 (m, 3H) 10.71-10.87 (m, 1H) ppm.

Preparation 7a

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester

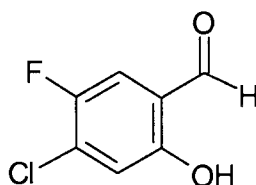


Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 1.355g, 2.583mmol) was dissolved in water (20ml) and treated with 1N aqueous sodium hydroxide solution (6ml, 6mmol). The resulting white suspension was extracted with dichloromethane (40ml), and then with dichloromethane:methanol (40ml, 95:5 by volume). The combined organic layers were dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a colourless glass which crystallised on standing, in 96% yield, 1.116g.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.25-1.34 (m, 10H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 4H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.32-2.36 (t, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 2.81-2.85 (t, 2H), 4.70-4.75 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.10-7.14 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H), 8.08 (d, 1H) ppm.

Preparation 8

4-Chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzaldehyde



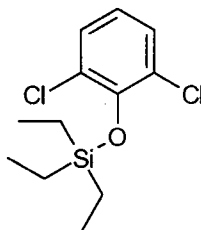
Hexamethylenetetramine (210g, 1.5 mol) was added to trifluoroacetic acid (3.6 L) in small portions and the resulting mixture was heated to reflux at 78°C. A solution of 3-chloro-4-fluorophenol (210g, 1.43 mol) in trifluoroacetic acid (1.4L) was then added dropwise and the mixture stirred for another 1 hour. The mixture was cooled to room temperature, and concentrated *in vacuo*. The residue was poured into ice-water (2L) and stirred overnight. The mixture was filtered and the filter cake dissolved in ethyl acetate (500 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. This crude residue was washed with ethyl acetate/petroleum ether (10:1, by volume) to give the title compound as a white solid, 56.5g, 23%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.00-7.01 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.82 (s, 1H) ppm.

LCMS: m/z 172.9 M-

Preparation 9

(2,6-Dichloro-phenoxy)-triethyl-silane

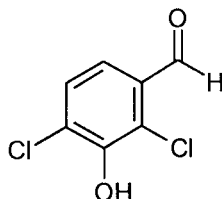


2,6-dichlorophenol (16.3g, 100mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (300ml). To this solution was added anhydrous pyridine (16.2ml, 200mmol) and chlorotriethylsilane (22.7ml, 135mmol). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and then at 80°C for 5 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured onto saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (150ml) and extracted with dichloromethane (3x 80ml). The combined organic layers were dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to yield crude product. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with heptane to furnish the title compound as a colourless oil, in 54% yield, 15g.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.83-0.89 (q, 6H), 0.99-1.03 (t, 9H), 6.80-6.84 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H) ppm.

Preparation 10

5 2,4-Dichloro-3-hydroxy-benzaldehyde



Sec-butyllithium in cyclohexane (1.4M, 34.5ml, 48.3mmol) was added slowly to a solution of (2,6-dichloro-phenoxy)-triethyl-silane (Preparation 7, 12.17g, 43.89mmol) in tetrahydrofuran (100ml) at -72°C . When addition was complete, the reaction was stirred at -72°C for 1 hour. Anhydrous dimethylformamide (4.42ml, 57.1mmol) was then added, keeping the temperature of the reaction below -65°C . Stirring was continued at -65°C for 10 minutes and then at -65°C to room temperature over 0.5 hours. The reaction was quenched by the addition of 2N hydrochloric acid solution saturated with sodium chloride (100ml) and the resulting mixture extracted with ethyl acetate (100ml). The organic layer was washed with brine (100ml), dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to yield the crude product. Trituration in heptane:dichloromethane (10:1, by volume; 220ml) yielded the title compound as a white solid, in 65% yield, 5.5g.

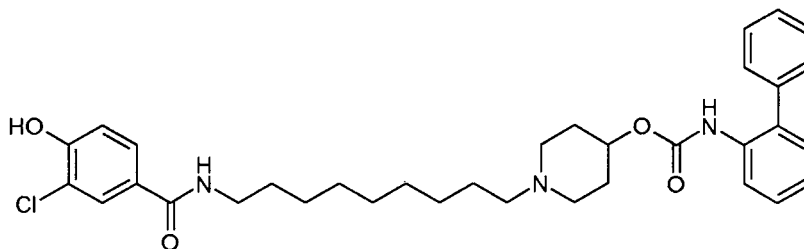
LCMS: m/z 188 M-

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 10.23 (s, 1H) ppm.

20 EXAMPLES

Example 1

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 200mg, 457 μmol) in dichloromethane (5ml), were added triethylamine (191 μl , 1.37mmol), 3-chloro-4-hydroxybenzoic acid (91.3mg, 503 μmol), 1-hydroxy benzotriazole monohydrate (84mg, 548 μmol) and (3-(dimethylamino)propyl)ethyl carbodiimide hydrochloride (105mg, 548 μmol) and the mixture was stirred at room temperature for 72 hours. The resulting clear solution was washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (5ml), water (5ml), brine (5ml), dried (sodium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield a colourless gum. The residue was purified using a RediSep[®] silica gel cartridge eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99:1:0.1 to 90:10:1, by volume) to afford the title compound as a white foam, 73% yield, 198mg.

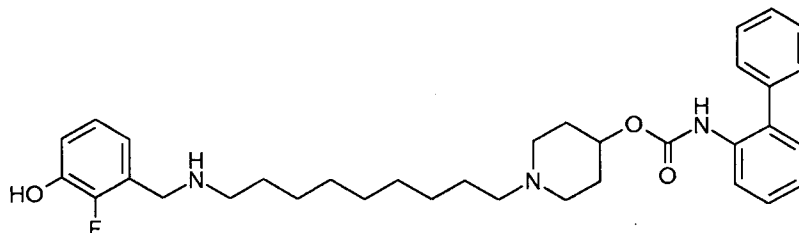
¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.27-1.40 (m, 10H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.56 - 1.68 (m, 4H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 4H), 2.66-2.76 (m, 2H), 3.31-3.35 (t, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 6.92 (d, *J*=8.19 Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 8H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.39, 2.15 Hz, 1H), 7.80 (d, 1H) ppm.

LCMS: *m/z* 592 [M+H]⁺, 590 M⁻

5

Example 2

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 150mg, 343 μ mol) in ethanol (5ml) were added 2-fluoro-3-hydroxybenzaldehyde (*Synthesis*, (9), 710-12, 1988; 48.1mg, 343 μ mol), acetic acid (in excess of 0.02ml, 343 μ mol) and sodium sulfate (drying agent), and the mixture was stirred under nitrogen at room temperature for 1 hour. Sodium triacetoxyborohydride was then added (145mg, 686 μ mol) and the mixture stirred under nitrogen at room temperature for 24 hours. The mixture was diluted with water (2ml), the solvent removed *in vacuo* and the residue partitioned

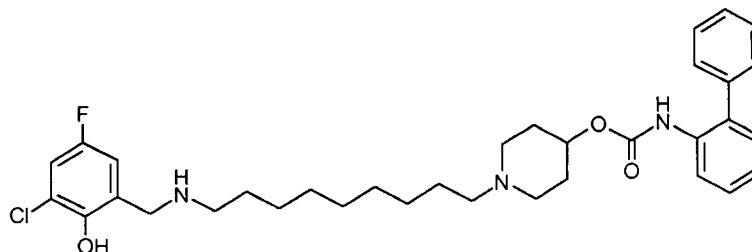
between saturated sodium hydrogen carbonate solution (10ml) and dichloromethane (10ml). The organic layer was separated, washed with brine (5ml), dried (sodium sulphate) and the solvent removed *in vacuo* to yield a colourless gum. The residue was purified using a RediSep[®] silica gel cartridge eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (99:1:0.1 to 95:5:0.5, by volume) to afford the title compound as a colourless gum, 47% yield, 90mg.

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.27-1.36 (m, 10H), 1.45-1.56 (m, 4H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 4H), 2.58-2.71 (m, 4H), 3.80 (s, 2H) 4.56-4.63 (m, 1H), 6.75-6.78 (td, 1H), 6.80-6.85 (td, 1H), 6.91-6.95 (td, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.52-7.56 (m, 1H) ppm.

LRMS: *m/z* 562 [M+H]⁺, 560 M⁻

Example 3

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 130mg, 297 μ mol) and 3-chloro-5-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde (51.8mg, 297 μ mol) using the same method as described in example 2. Additional crystallisation of the product in methanol afforded the title compound as a crystalline white solid, 43% yield, 77mg.

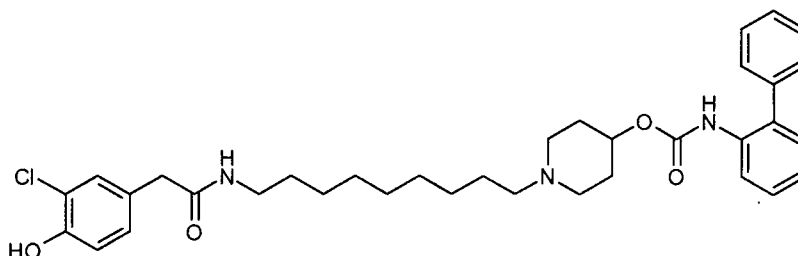
^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.26-1.41 (m, 10H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 4H), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.74-2.78 (t, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.76-6.79 (dd, 1H), 6.99-7.02 (dd, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.52-7.56 (m, 1H) ppm.

LRMS: m/z 596 [M+H]⁺, 594 M⁻

5

Example 4

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester



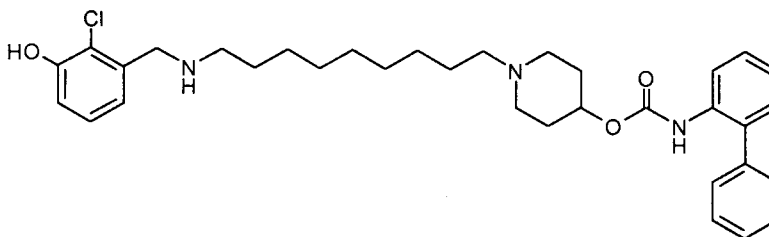
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 100mg, 229 μ mol) and 3-chloro-4-hydroxyphenylacetic acid (46.9mg, 251 μ mol) using the same method as described in example 1 to afford the title compound as a white foam, 72% yield, 100mg.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.27-1.35 (m, 10H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 4H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.15-3.19 (t, 2H), 3.35 (s, 2H), 4.58-4.66 (m, 1H), 6.82-6.84 (d, 1H), 7.01-7.04 (1H, dd), 7.23-7.45 (m, 9H), 7.52-7.56 (m, 1H) ppm.

LCMS: m/z 606 [M+H]⁺

Example 5

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-chloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 130mg, 297 μ mol) and 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde (46.5mg, 297 μ mol) using the same method as described in example 2 to afford the title compound as a colourless glass, 39% yield, 67mg.

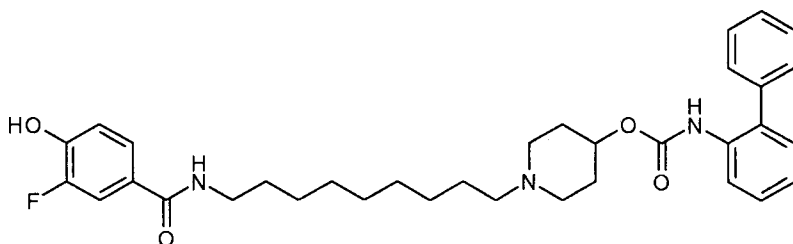
^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.26-1.381 (m, 10H), 1.45-1.68 (m, 6H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 4H), 2.60-2.72 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.85-6.89 (2xd, 2H), 7.08-7.12 (dd, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.52-7.56 (m, 1H) ppm.

LRMS: m/z 578-80 [M+H]⁺, 576-578 M⁻

Example 6

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

73



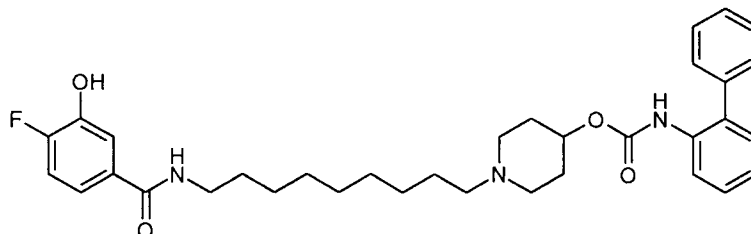
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 2.20g, 4.31mmol) and 3-fluoro-4-hydroxybenzoic acid (740mg, 4.74mmol) using the same method as described in example 1 to afford the title compound as a white foam, 51% yield, 1.26g.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.27-1.41 (m, 10H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 4H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.31-3.35 (t, 2H), 4.58-4.65 (m, 1H), 6.90-6.95 (dd, 1H), 7.23-7.56 (m, 11H) ppm.

LCMS: m/z 576 [M+H] $^+$, 574 M-

Example 7

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-fluoro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



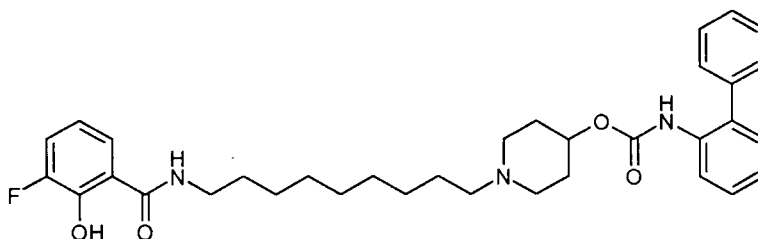
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 30.0mg, 68.6 μ mol) and 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid (11.8mg, 75.4 μ mol) using the same method as described in example 1 with stirring for 5 days. Aqueous sodium hydrogen carbonate solution (5ml) was added, the mixture stirred for 2hours and filtered through a phase separation cartridge. The organic layer was reduced *in vacuo* and the crude material was purified by HPLC method D to afford the title compound.

LCMS Method D RT 2.53 min (100%area)

ES m/z 576.316 [M+H] $^+$

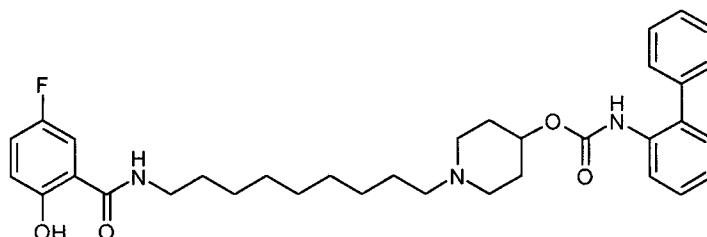
Example 8

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



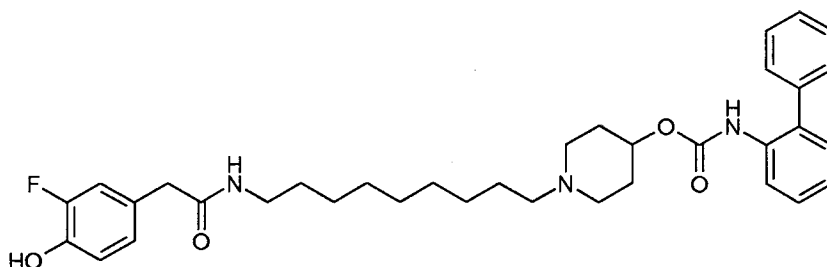
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 30.0mg, 68.6 μ mol) and 3-fluoro-2-hydroxybenzoic acid (11.8mg, 75.4 μ mol) using the same method as described in example 7.

LCMS Method D: RT 2.69 min (100%area)

ES m/z 576.316 [M+H]⁺Example 95 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(5-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 30.0mg, 68.6μmol) and 5-fluoro-2-hydroxybenzoic acid (11.8mg, 75.4μmol) using the same method as described in example 7.

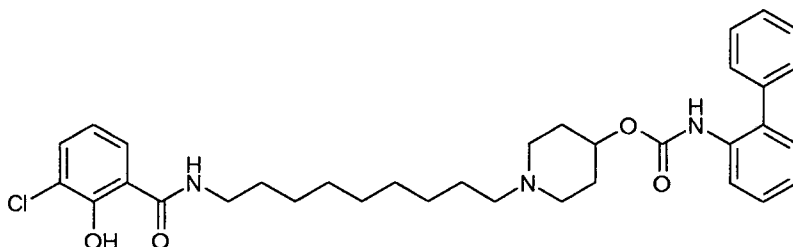
10 LCMS Method D: RT 2.69 min (100%area)

ES m/z 576.316 [M+H]⁺Example 1015 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester

15

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 30.0mg, 68.6μmol) and 3-fluoro-4-hydroxyphenylacetic acid (12.8mg, 75.4μmol) using the same method as described in example 7.

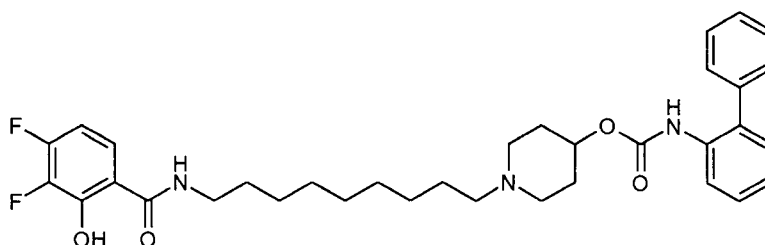
LCMS Method D: RT 2.32 min (100%area)

20 ES m/z 590.332 [M+H]⁺Example 1125 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

25

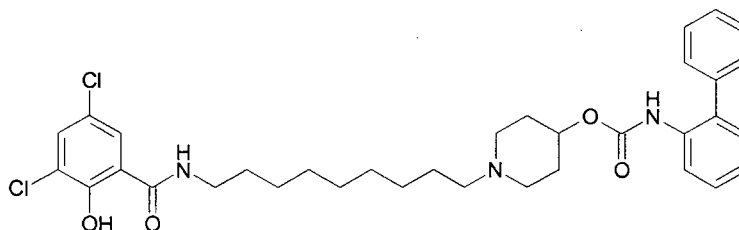
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 30.0mg, 68.6μmol) and 3-chloro-2-hydroxybenzoic acid (13.0mg, 75.4μmol) using the same method as described in example 7.

LCMS Method D: RT 2.68 min (100%area)

ES m/z 592.28 [M+H]⁺Example 125 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,4-difluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

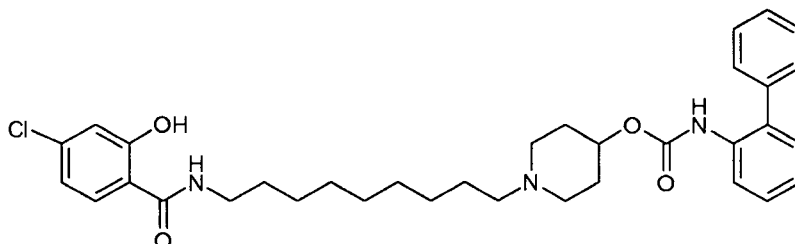
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 30.0mg, 68.6μmol) and 3,4-difluoro-2-hydroxybenzoic acid (13.1mg, 75.4μmol) using the same method as described in example 7.

10 LCMS Method D: RT 2.61 min (100%area)

ES m/z 594.307 [M+H]⁺Example 1315 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 30.0mg, 68.6μmol) and 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoic acid (15.6mg, 75.4μmol) using the same method as described in example 7.

LCMS Method D: RT 2.91 min (100%area)

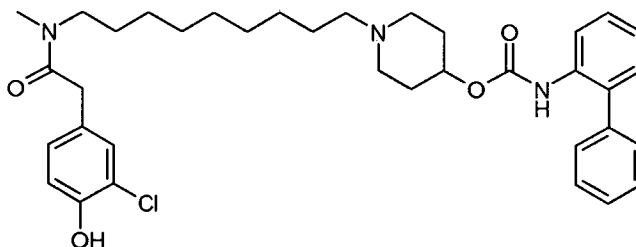
20 ES m/z 626.247 [M+H]⁺Example 1425 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-chloro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 45.0mg, 88μmol) and 4-chloro-2-hydroxybenzoic acid (15.2mg, 88μmol) using the same method as described in example 7.

LCMS Method D: RT 2.62 min (100%area) ES m/z 592.28 [M+H]⁺

Example 15

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino)-nonyl)-piperidin-4-yl ester



To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 7, 20.0mg, 44 μ mol) in dichloromethane (2ml), was added triethylamine (9.26 μ l, 66 μ mol), 3-chloro-4-hydroxyphenylacetic acid (8.26mg, 44 μ mol) and O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (21.8mg, 58 μ mol) and stirred at room temperature for 5 days.

The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue purified using an Isolute[®] SCX-1 cartridge, eluting with methanol followed by 2M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated under reduced pressure and the residue purified by HPLC method F to afford the title compound.

LCMS Method F: RT 2.7 min (100%area)

ES m/z 620.318 [M+H]⁺

Alternatively, the title compound was also prepared by the following procedure:

To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 7, 3.0g, 5.72mmol) in dimethylformamide (30ml), was added triethylamine (1.63ml, 11.7mmol), 3-chloro-4-hydroxyphenylacetic acid (1.28g, 6.86mmol), N,N-dimethylaminopyridine (210mg, 1.72mmol) and (3-(dimethylamino)propyl)ethyl carbodiimide hydrochloride (1.32g, 6.86mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and residue partitioned between ethyl acetate (50ml) and water (50ml). The organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2 x 50ml), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (96:4:0.4 to 92:8:0.8, by volume), to furnish the title compound as a white foam, in 50% yield, 1.77g.

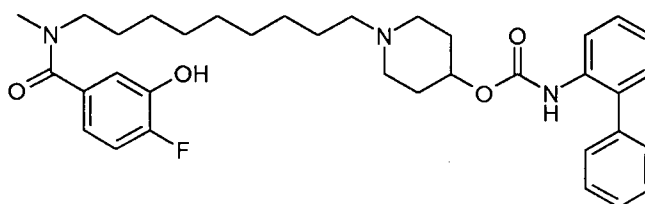
Solubilisation of 50mg of the title compound in either isopropyl alcohol, isopropyl acetate or ethyl acetate (1ml, hot), followed by standing for 72 hours at room temperature and filtration afforded the title compound as a crystalline solid.

LCMS: APCI ESI m/z 621 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.17-1.34 (m, 10H), 1.37-1.55 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 4H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.90-3.00 (d, 3H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.62-3.65 (d, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.18-7.44 (m, 9H), 7.56 (d, 1H) ppm.

Example 16

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester



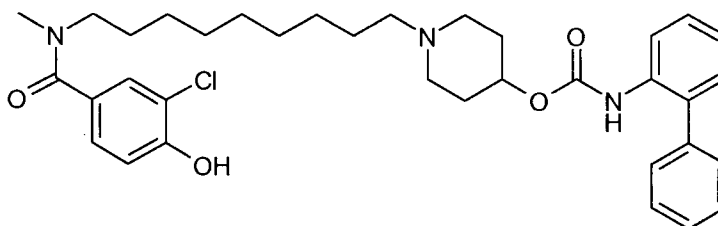
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 7, 20.0mg, 44 μ mol) and 4-fluoro-3-hydroxybenzoic acid (6.91mg, 44 μ mol) using the same method as described in example 15.

5 LCMS Method F: RT 2.59 min (100%area)

ES m/z 590.332 [M+H]⁺

Example 17

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



10

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 7, 20.0mg, 44 μ mol) and 3-chloro-4-hydroxybenzoic acid (7.64mg, 44 μ mol) using the same method as described in example 15.

LCMS Method F: RT 2.67 min (100%area)

15 ES m/z 606.302 [M+H]⁺

Alternatively, the title compound was also prepared by the following procedure:

To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 7, 4.0g, 8.856mmol) in tetrahydrofuran (100ml), was added 3-chloro-4-hydroxybenzoic acid (1.69g, 9.30mmol), N,N-dimethylaminopyridine (433mg, 3.54mmol) and (3-(dimethylamino)propyl)ethyl carbodiimide hydrochloride (2.04g, 10.6mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was partitioned between ethyl acetate (75ml) and water (75ml). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (75ml) and the combined organic layers washed with brine (75ml), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol/water (100ml/20ml) and treated with potassium carbonate (9.8g, 70.9mmol) and heated at 50°C for 3 hours. The solvent was removed *in vacuo* and residue partitioned between ethyl acetate (75ml) and water (75ml). The aqueous layer was adjusted to pH8 by addition of aqueous hydrochloric acid, and further extracted with ethyl acetate (75ml). Combined organic extracts washed with brine (50ml), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol:880 ammonia (100:0:0 to 90:10:1, by volume), to furnish the title compound as a white foam, in 25% yield, 1.1g.

150mg of title compound was suspended in acetonitrile (4ml), heated to reflux and then allowed to cool to room temperature. The resulting oil/solvent mixture was heated to 80°C until crystallisation had occurred

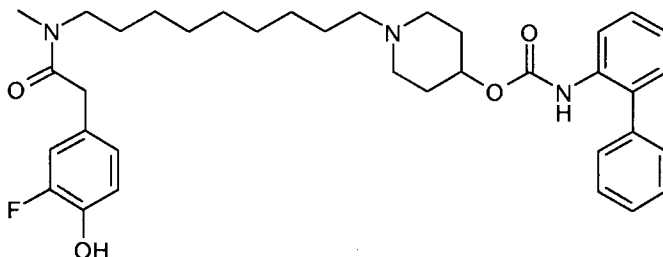
and then allowed to cool to room temperature. The solid was collected by filtration to yield the title compound as a white crystalline solid, 102mg.

LCMS: APCI ESI m/z 606 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.11-1.23 (m, 10H), 1.30-1.44 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.15-3.19 (m, 2H), 4.37-4.45 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.24-7.42 (m, 9H), 8.54 (d, 1H) ppm.

Example 18

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-{[2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino}-nonyl)-piperidin-4-yl ester



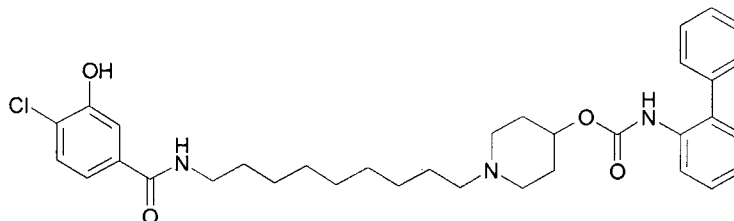
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 7, 20.0mg, 44 μ mol) and 3-fluoro-4-hydroxyphenylacetic acid (8.29mg, 49 μ mol) using the same method as described in example 15.

LCMS Method F: RT 2.6 min (100%area)

ES m/z 604.347 $[M+H]^+$

Example 19

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-chloro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



(3-(Dimethylamino)propyl)ethylcarbodiimide hydrochloride (69.6mg, 0.363mmol) was added to a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 159 mg, 0.363mmol), 4-chloro-3-hydroxybenzoic acid (56.4mg, 0.327mmol) and 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (55.6mg, 0.363mmol) in a mixture of dichloromethane (2 ml) and dimethylformamide (1ml) and stirred for 24 hours at room temperature under nitrogen. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between dichloromethane (40 ml) and saturated sodium hydrogen carbonate solution (30ml). The layers were separated and the aqueous layer extracted with further dichloromethane (40ml). The combined organic layers were dried (magnesium sulphate), the solvent removed *in vacuo* and the crude residue purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:methanol:880 ammonia, 98:2:0.2 to 90:10:1 (by volume), to furnish the title compound as a white foam, 63% yield, 135 mg.

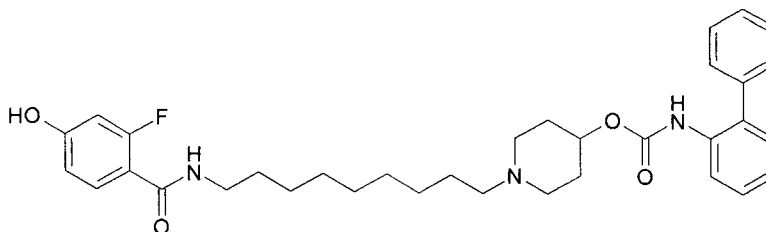
^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.26-1.41 (m, 10H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.26-2.37 (m, 4H), 2.63-2.72 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H), 4.58-4.64 (m, 1H), 7.18-7.44 (m, 11H), 7.56 (d, J =7.80 Hz, 1H) ppm.

LCMS: APCI ESI m/z 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Example 20

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



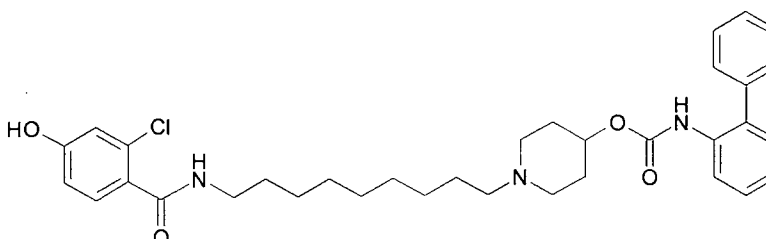
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 159 mg, 0.363mmol) and 2-fluoro-4-hydroxybenzoic acid (51.0mg, 0.327mmol) using the same method as described in example 19, as a colourless glass, 70% yield, 147 mg.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.26-1.41 (m, 10 H), 1.47-1.54 (m, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 4 H), 1.79-1.89 (m, 2 H), 2.26-2.37 (m, 4 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 3.30-3.32 (m, 2 H), 4.58-4.64 (m, 1 H), 6.52-6.55 (m, 1 H), 6.63-6.66 (m, 1 H), 7.24 - 7.44 (m, 8 H), 7.56 (d, J =7.80 Hz, 1 H) 7.59-7.63 (m, 1H) ppm.

LCMS: APCI ESI m/z 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 21

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-chloro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



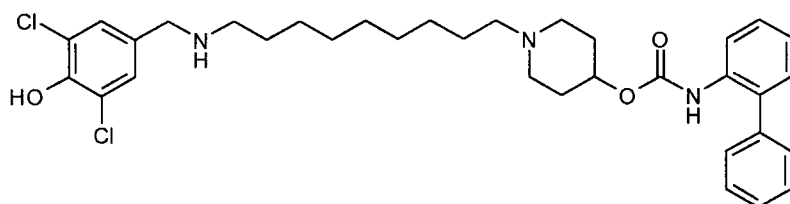
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 159 mg, 0.363mmol) and 2-chloro-4-hydroxybenzoic acid hydrate (62.3mg, 0.327mmol) using the same method as described in example 19, as a colourless glass, 75% yield, 162 mg.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.27-1.44 (m, 10 H), 1.47-1.54 (m, 2 H), 1.56-1.68 (m, 4 H), 1.80-1.90 (m, 2 H), 2.27-2.37 (m, 4 H), 2.65-2.72 (m, 2 H), 3.30 - 3.31 (m, 2 H), 4.56-4.65 (m, 1 H), 6.72-6.75 (m, 1 H), 6.82-6.83 (m, 1 H), 7.23-7.44 (m, 9 H), 7.54-7.56 (m, 1H) ppm.

LCMS: ESI m/z 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Example 22

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 0.5g) and 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde (0.187g) were dissolved in dichloromethane (9ml) at room temperature. Acetic acid (single drop) was added, followed by sodium triacetoxyborohydride in three portions of 100mg each, approximately 20 minutes apart. The resulting mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 21 hours, then partitioned between dichloromethane (20mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (20mL). The organic phase was separated, washed with brine (2x10ml), dried over sodium sulphate, filtered and evaporated *in vacuo* to give a white solid that was purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane:methanol:880 ammonia, 96:4:0.5 to 90:10:0.5 (by volume), as eluant to give the title compound as a white solid, 312mg.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 1.24-1.70 (m, 14H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.24-2.38 (m, 4H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.81-2.86 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.52-7.60 (d, 1H) ppm.

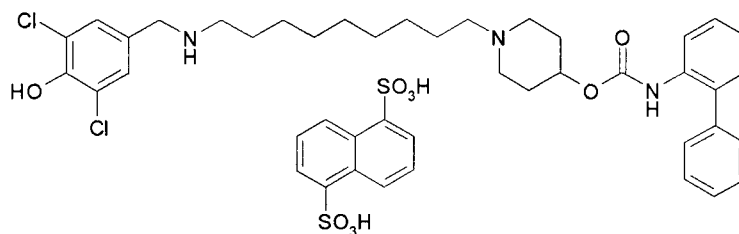
Alternatively, the title compound was also isolated by the following procedure:

A solution of the title compound (306mg) in methanol (5ml) was heated to give a clear solution and then allowed to cool to room temperature. The resulting solid was filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound as a crystalline white solid, 190mg.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =: 1.15-1.28 (m, 10H), 1.32-1.47 (m, 6H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 4.39-4.47 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.25-7.43 (m, 9H), 8.60 (s, 1H) ppm.

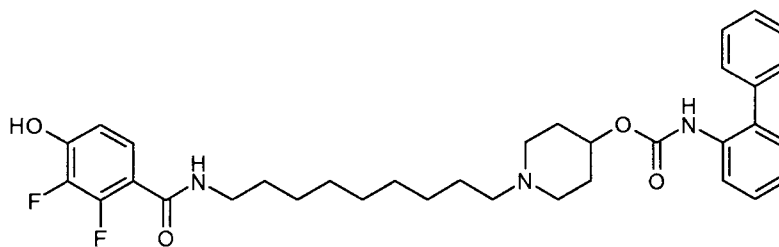
Example 22a

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester:
naphthalene-1,5-disulfonate salt



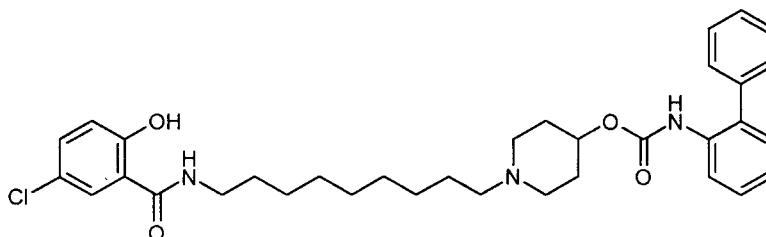
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester (Example 22, 306mg) was heated in methanol (3ml) to give a clear solution, followed by addition of a solution of naphthalene-1,5-disulfonic acid (180mg) in methanol (1ml). After 2 hours at room temperature, the resulting solid was filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound as a crystalline solid, 412mg.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.13-1.25 (m, 10H), 1.48-1.58 (m, 4H), 1.73-2.03 (m, 2H), 2.79-3.03 (m, 6H), 3.27-3.50 (m, 4H), 4.03-4.08 (t, 2H), 4.72-4.77 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 11H), 7.54 (m, 2H), 7.93-7.95 (d, 2H), 8.54-8.61 (bs, 2H), 8.86-8.88 (d, 2H) ppm.

Example 23Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) in dichloromethane (5ml), was added triethylamine (28.7 μ l, 206 μ mol), 2,3-difluoro-4-hydroxybenzoic acid (12.5mg, 72 μ mol), 1-hydroxy benzotriazole monohydrate (12.6mg, 82.3 μ mol) and (3-(dimethylamino)propyl)ethyl carbodiimide hydrochloride (15.8mg, 82.3 μ mol) and stirred at room temperature for 18 hours. The resulting clear solution was diluted with dichloromethane (5ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (5ml) and stirred vigorously for 10 minutes. The resulting biphasic solution was separated using a phase separation cartridge and the organic layer concentrated to give a white foam. The residue was purified by HPLC method D to afford the title compound.

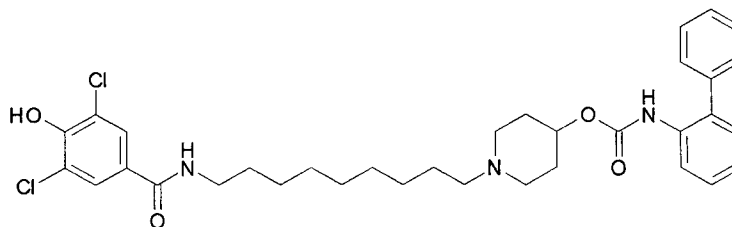
LCMS Method D: RT 2.61 min (100%area) ES m/z 594.307 [M+H]⁺

Example 24Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-5-chloro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 5-chlorosalicylic acid (12.4mg, 72 μ mol) using the same method as described in example 23 to afford the crude product as an orange gum. The residue was purified by HPLC method D to afford the title compound.

LCMS Method D: RT 2.87 min (100%area)

ES m/z 590.286 [M+H]⁺

Example 25Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-hydroxy-3,5-dichloro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

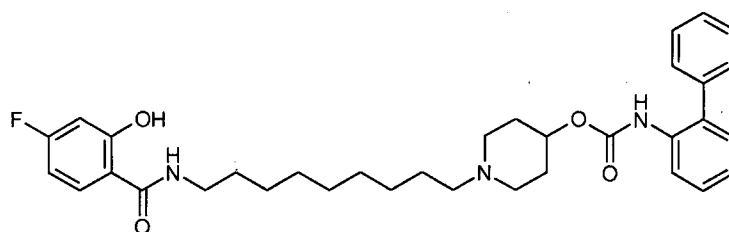
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 4-hydroxy-3,5-dichloro-benzoic acid (14.9mg, 72 μ mol) using the same method as described in example 23 to afford the crude product as a white foam. The residue was purified by HPLC method D to afford the title compound.

5 LCMS Method D: RT 2.68 min (100%area)

ES m/z 626.247 [M+H]⁺

Example 26

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4-fluoro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



10

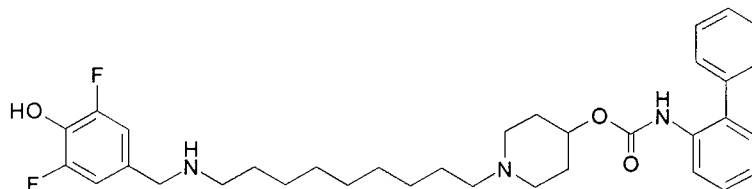
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 2-hydroxy-4-fluoro-benzoic acid (10.7mg, 72 μ mol) using the same method as described in example 23 to afford the crude product as a colourless gum. The residue was purified by HPLC method D to afford the title compound.

15 LCMS Method D: RT 2.82 min (100%area)

ES m/z 576.316 [M+H]⁺

Example 27

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



20

To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and triethylamine (9.5 μ l, 68.5 μ mol) in ethanol (1ml) were added 3,5-difluoro-4-hydroxybenzaldehyde (10.8mg, 68.5 μ mol), acetic acid (in excess of 4 μ l, 68.5 μ mol) and sodium sulfate, and stirred under nitrogen at room temperature for 1 hour. Sodium cyanoborohydride was then added (8.6mg, 137 μ mol) and the mixture stirred under nitrogen at room temperature for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved with dichloromethane (3ml) and sodium hydrogen carbonate solution (3ml). The resulting biphasic solution was stirred vigorously for 10 minutes then separated using a phase separation cartridge and the organic layer concentrated *in vacuo* to yield a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

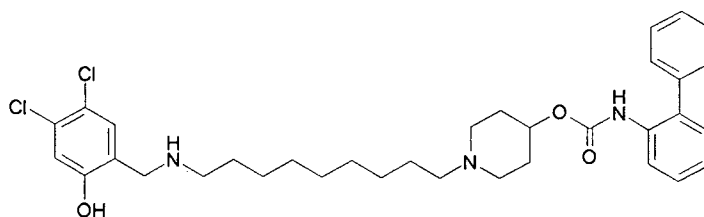
25

30 LCMS Method A: RT 2.42 min (100%area)

ES m/z 580.327[M+H]⁺

Example 28

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4,5-dichloro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



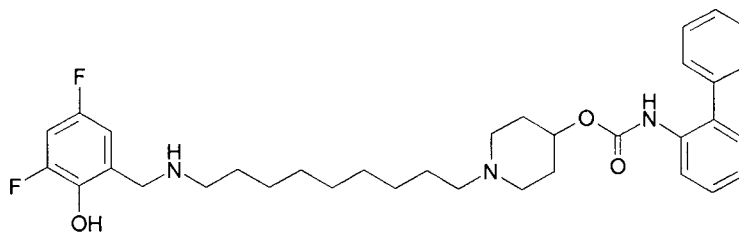
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 2-hydroxy-4,5-dichloro-benzaldehyde (13.1mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.34 min (100%area)

ES m/z 612.268 [M+H]⁺

Example 29

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-difluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester



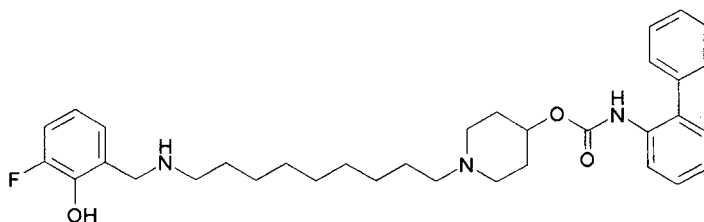
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 3,5-difluoro-salicylaldehyde (10.8mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.28 min (100%area)

ES m/z 580.327 [M+H]⁺

Example 30

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

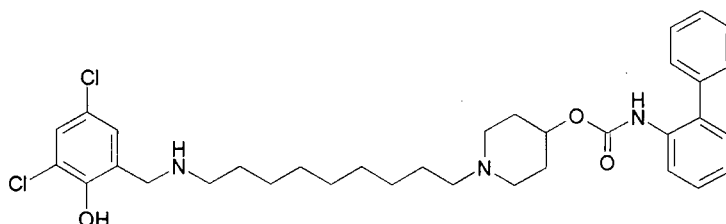


The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 2-hydroxy-3-fluoro-benzaldehyde (9.6mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.19 min (100%area)

ES m/z 562.337 [M+H]⁺

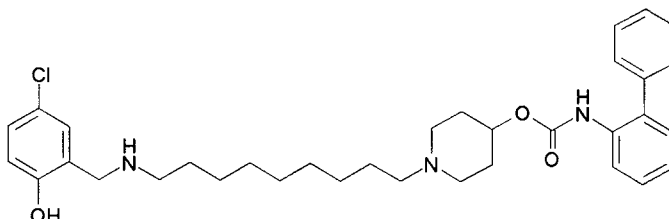
Example 31

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 3,5-dichloro-salicylaldehyde (13.1mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.28 min (100%area)

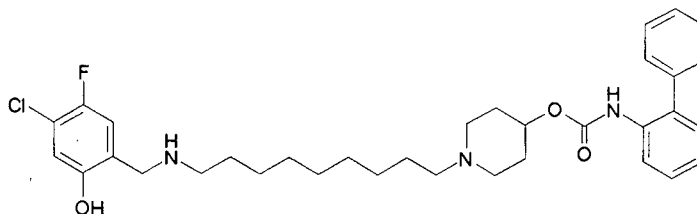
ES m/z 612.268 [M+H]⁺

Example 32Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(5-chloro-2-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 2-hydroxy-5-chloro-benzaldehyde (10.7mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.51 min (100%area)

ES m/z 578.307 [M+H]⁺

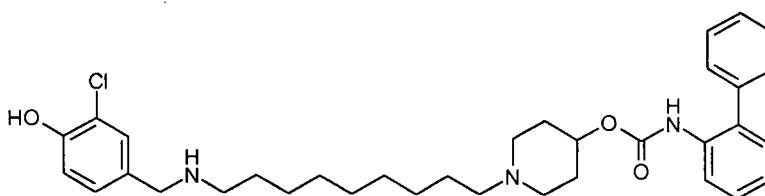
Example 33Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4-chloro-5-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 2-hydroxy-4-chloro-5-fluoro-benzaldehyde (Preparation 8, 12.0mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.34 min (100%area) ES m/z 596.298 [M+H]⁺

Example 34

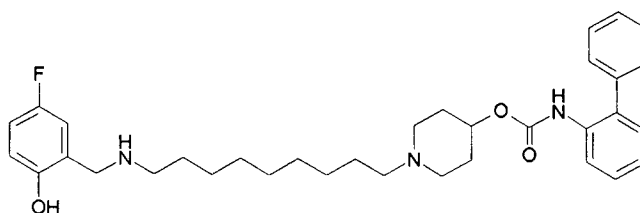
29

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 3-chloro-4-hydroxy-benzaldehyde (10.7mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.20 min (100%area)

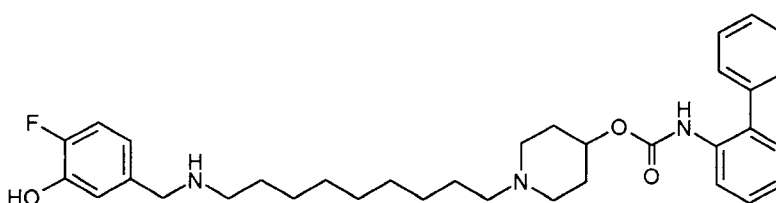
ES m/z 578.307 [M+H]⁺

10 Example 35Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-5-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 35mg, 68.5 μ mol) and 2-hydroxy-5-fluoro-benzaldehyde (9.6mg, 68.5 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum. The residue was purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.27 min (100%area)

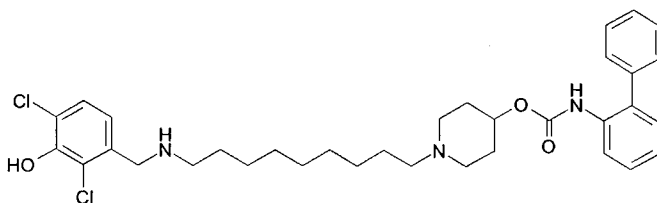
ES m/z 562.337 [M+H]⁺

20 Example 36Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-hydroxy-4-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 100mg, 196 μ mol) and 3-hydroxy-4-fluoro-benzaldehyde (27.4mg, 196 μ mol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as a yellow gum (110mg). The residue was purified using silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 90:10:1.0, by volume) to afford the title compound as a colourless gum, 68% yield, 75mg.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.27-1.34 (m, 10H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 4H), 2.58-2.62 (t, 2H), 2.64-2.69 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.67-6.71 (m, 1H), 6.85-6.88 (dd, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.53-7.57 (m, 1H) ppm.
LCMS: APCI ESI m/z 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5

Example 37Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 100mg, 196 μmol) and 3-hydroxy-2,4-dichlorobenzaldehyde (37.4mg, 196 μmol) using the same method as described in example 27 to afford the crude product as an off-white foam (127mg). The residue was purified using silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 85:15:1.5, by volume) to afford the title compound as an orange gum, 76% yield, 91mg.

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 1.26-1.40 (m, 10H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 4H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 1H), 7.17-7.19 (d, 1H), 7.22-7.48 (m, 8H), 7.56-7.60 (m, 1H).

LCMS: APCI ESI m/z 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 610 $[\text{M}]$

Alternatively, the title compound was prepared by the following procedure:

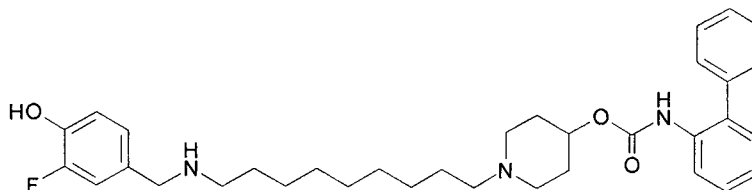
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2a, 3.11g, 7.116mmol) was dissolved in ethanol (60ml), to which was added 3-hydroxy-2,4-dichlorobenzaldehyde (2.04g, 10.7mmol) followed by titanium tetraisopropoxide (4.17ml, 14.2mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then cooled to 0°C and sodium borohydride (808mg, 21.3mmol) added portionwise over 30 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. The reaction was quenched by the dropwise addition of water (10ml) and left to stand for 18 hours at room temperature. The mixture was partitioned between dichloromethane (200ml) and 1N aqueous hydrochloric acid. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (150ml), brine (150ml), dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using silica gel column chromatography eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (95:5:0.5 to 90:10:1, by volume) to afford the title compound as a white foam, in 46% yield, 1.99g.

70mg of the title compound was dissolved in hot methanol (5ml), then allowed to cool slowly to room temperature and left standing for 18 hours. The resulting solid was collected by filtration to yield the title compound as a white crystalline solid, 50mg.

LCMS: APCI ESI m/z 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 610 $[\text{M}]$

^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.26-1.40 (m, 10H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 4H), 1.83-1.91 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 4H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 1H), 7.17-7.19 (d, 1H), 7.22-7.48 (m, 8H), 7.56-7.60 (m, 1H) ppm.

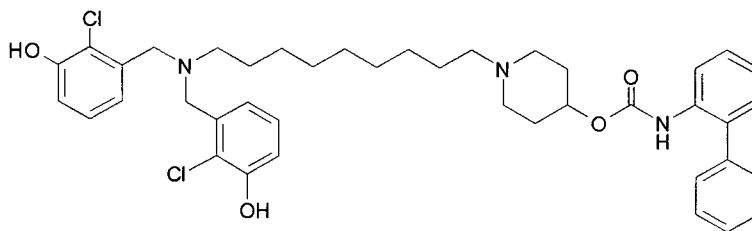
30

Example 38Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-hydroxy-3-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester

- 5 The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 2, 100mg, 196 μ mol) and 4-hydroxy-3-fluoro-benzaldehyde (27.4mg, 196 μ mol) using the same method as described in example 37, to afford the title compound as a colourless gum, 68% yield, 75mg.

10 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.21-1.36 (m, 10H), 1.44-1.55 (m, 4H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 2H), 2.21-2.35 (m, 4H), 2.57-2.68 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.23-7.42 (m, 8H), 7.53-7.58 (m, 1H) ppm.

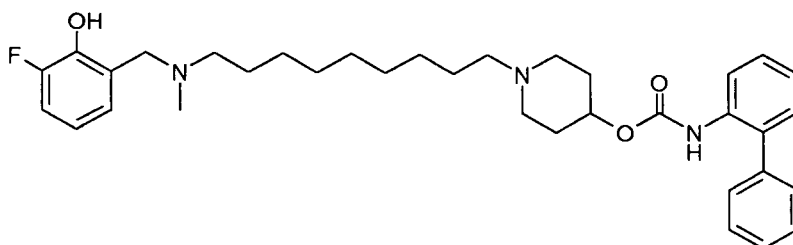
LCMS: APCI ESI m/z 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 584 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Example 3915 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[bis-(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-amino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 2, 130mg, 297 μ mol) and 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde (46.5mg, 297 μ mol) using the same method as described in example 2 to afford the title compound as a white foam, 15% yield, 32mg.

20 ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 1.16-1.32 (m, 10H), 1.45-1.55 (m, 4H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 4H), 2.45-2.48 (t, 2H), 2.63-2.74 (m, 2H), 3.67 (s, 4H), 4.57-4.64 (m, 1H), 6.77-6.79 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.53-7.57 (m, 1H) ppm.

LCMS: m/z 718-20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 716-717 M-

25 Example 40Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.0mg, 89 μ mol) was dissolved in ethanol (0.5ml) and added to a reaction vessel

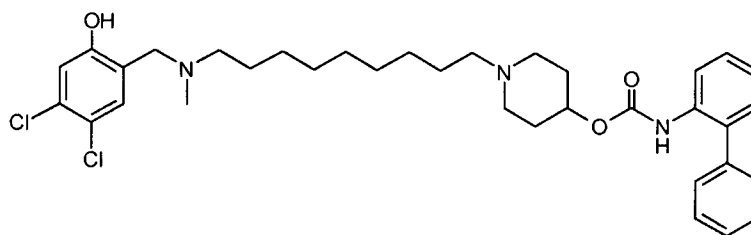
containing 3-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde (12.5mg, 89 μ mol). To the reaction mixture was then added acetic acid (5.1 μ l, 90 μ mol) and sodium sulphate (drying agent) and the resulting mixture allowed to stir for 30 minutes at room temperature. Sodium tri(acetoxy)borohydride (38mg, 178 μ mol) in ethanol (0.5ml) was then added, and the reaction allowed to stir at room temperature for 18h. Further sodium tri(acetoxy)borohydride (19mg, 89 μ mol) was added and the reaction stirred for a further 24 hours. The solvents were removed *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (2ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (2ml). The aqueous phase was separated and extracted with further dichloromethane (1ml). The combined organic layers were concentrated *in vacuo* and the residue purified by HPLC method A to afford the title compound.

LCMS Method A: RT 2.28 min (100%area)

ES m/z 576 [M+H]⁺.

Example 41

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4,5-dichloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



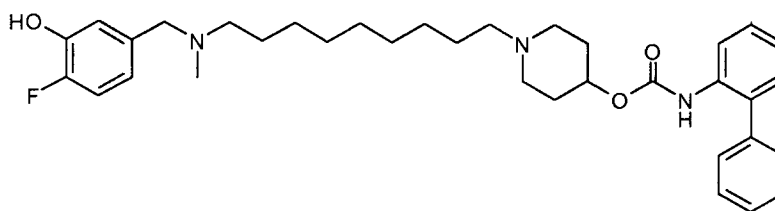
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.0mg, 89 μ mol) and 4,5-dichloro-2-hydroxy benzaldehyde (17.0mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 40.

LCMS Method A: RT 2.27 min (100%area)

ES m/z 626 [M+H]⁺.

Example 42

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 150mg, 0.332mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml). To this was added 4-fluoro-3-hydroxybenzaldehyde (*Bioorg. Med. Chem*, 2001, 9, 677; 51.1mg, 0.365mmol), acetic acid (19.0 μ l, 0.332mmol) and sodium tri(acetoxy)borohydride (141mg, 0.664mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with 2M aqueous sodium carbonate solution (5ml) and then partitioned between ethyl acetate (20ml) and water (20ml). The organic layer was washed with brine (20ml), dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 to 90:10:1, by volume), to furnish the title compound as a colourless oil, in 28% yield, 53mg.

31

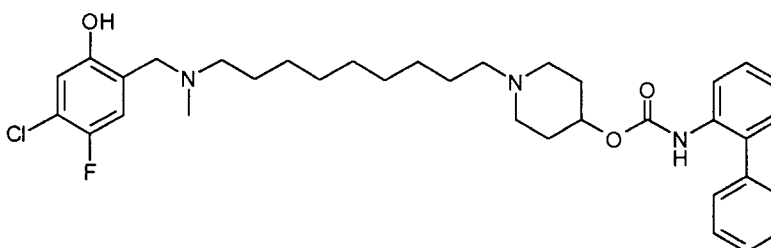
LCMS: ESI m/z 576 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.27-1.34 (m, 10H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25-2.39 (m, 6H), 2.63-2.71 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.

5

Example 43

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

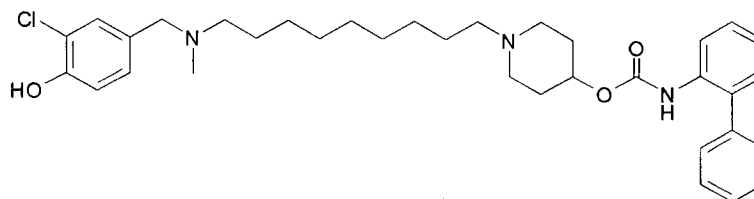


10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 200mg, 0.443mmol) was dissolved in dichloroethane (5ml). To this was added 4-chloro-5-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde (Preparation 8, 73.7mg, 0.422mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 hour. Sodium tri(acetoxy)borohydride (125mg, 0.591mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for a further 18 hours. The reaction was quenched by dropwise addition of water (1ml) and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane (20ml) and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (20ml), the organic layer was dried (magnesium sulphate) and then concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5, by volume), to furnish the title compound as a colourless oil, in 45% yield, 121mg.

20 LCMS: ESI m/z 610 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.28-1.35 (m, 10H), 1.48-1.68 (m, 6H), 1.82-1.89 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 4H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.59-4.65 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.56 (d, 1H) ppm.

25 Example 44

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



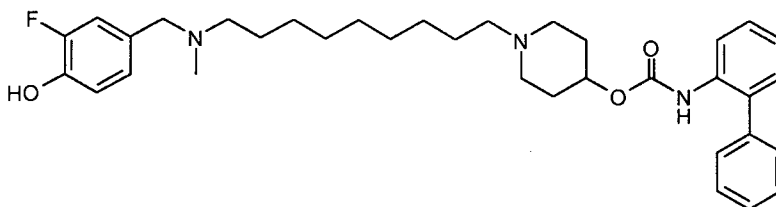
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 150mg, 0.332mmol) and 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde (57.2mg, 0.365mmol) using the same method as described in example 42 to afford the title compound as a white foam, in 72% yield, 142mg.

30 LCMS: ESI m/z 592 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.26-1.33 (m, 10H), 1.46-1.55 (m, 4H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.24-2.39 (m, 6H), 2.62-2.71 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.23-7.44 (m, 9H), 7.55 (d, 1H) ppm.

5 Example 45

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



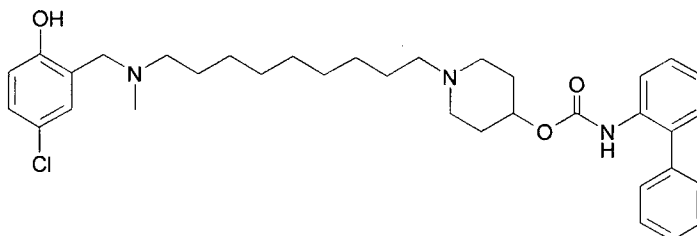
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 150mg, 0.332mmol) and 3-fluoro-4-hydroxybenzaldehyde (51.1mg, 0.365mmol) using the same method as described in example 42 to afford the title compound as a white foam, in 19% yield, 37mg.

LCMS: ESI *m/z* 576 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.26-1.34 (m, 10H), 1.47-1.56 (m, 4H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 6H), 2.63-2.72 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.57-4.65 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.

Example 46

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(5-chloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



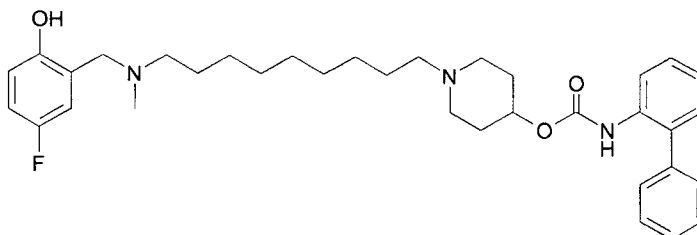
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.0mg, 89 μ mol) and 5-chloro-2-hydroxy benzaldehyde (13.9mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 40.

LCMS Method A: RT 2.43 min (100%area)

ES *m/z* 592 [M+H]⁺.

Example 47

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(5-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



32

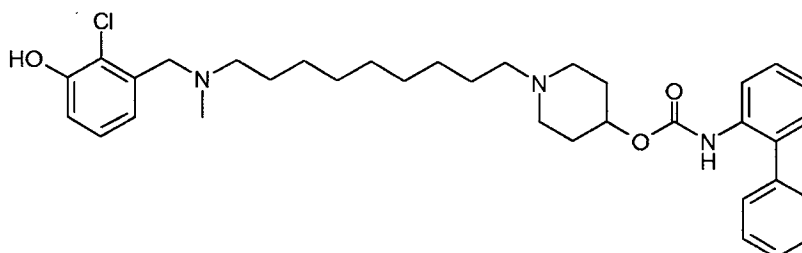
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.0mg, 89 μ mol) and 5-fluoro-2-hydroxy benzaldehyde (12.5mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 40.

LCMS Method A: RT 2.27 min (100%area)

5 ES m/z 576 [M+H]⁺.

Example 48

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

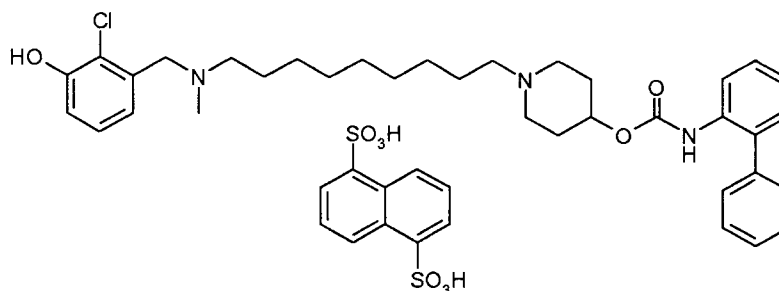


10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester (Preparation 7a, 1.116g, 2.583mmol) was dissolved in dichloroethane (25ml) and to this was added 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes prior to the addition of sodium tri(acetoxy)borohydride (733mg, 3.46mmol). The reaction was then stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched by the addition of water (2ml) and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was partitioned between dichloromethane:methanol (50ml, 95:5 by volume) and water (20ml). The organic layer was dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using silica gel column chromatography eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (97:3:0.3 to 94:6:0.6, by volume) to afford the title compound as a colourless glass, in 77% yield, 1.12g.

20 LCMS: ESI m/z 592 [M+H]⁺
¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.26-1.35 (m, 10H), 1.45-1.66 (m, 6H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 4H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.

25 Example 48a

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester; naphthalene-1,5-disulfonate salt

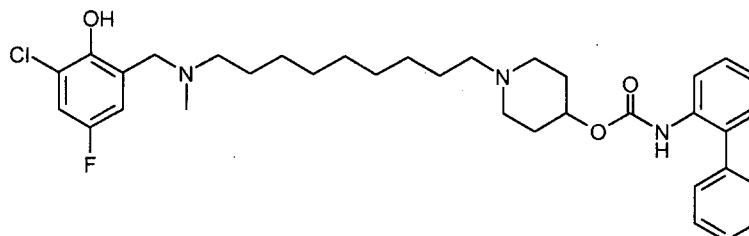


30 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester (Example 48, 87mg, 0.15mmol) was dissolved in methanol (5ml), to which was added naphthalene-1,5-disulfonic acid (42.4mg, 0.15mmol). The mixture was allowed to stir for 2.5 hours and the solvent reduced

in vacuo resulting in a white precipitate that was collected by filtration to give the title compound as a white solid, in 78% yield, 101mg.

Example 49

- 5 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



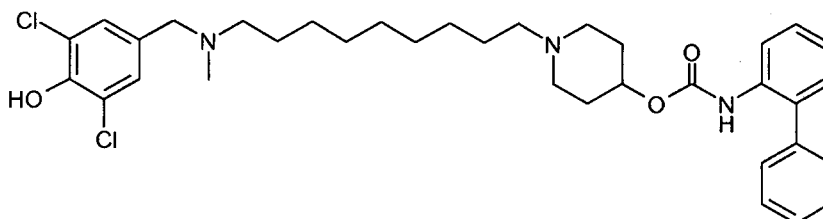
- 10 The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.0mg, 89μmol) and 3-chloro-5-fluoro-2-hydroxybenzaldehyde (15.5mg, 89μmol) using the same method as described in example 40.

LCMS Method A: RT 2.37 min (100%area)

ES m/z 610 [M+H]⁺.

Example 50

- 15 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



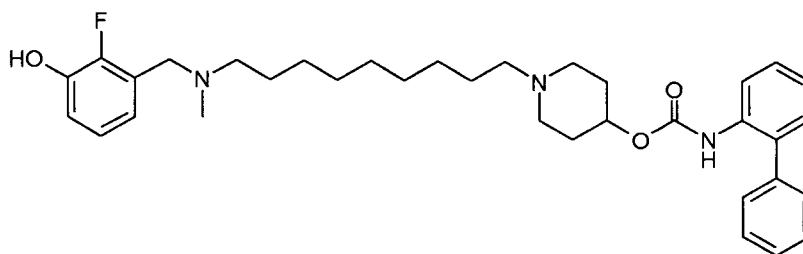
- 20 The title compound was prepared from Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 150mg, 0.332mmol) and 3,5-dichloro-4-hydroxybenzaldehyde (69.7mg, 0.365mmol) using the same method as described in example 42 to afford the title compound as a white foam, in 44% yield, 91mg.

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.23-1.34 (m, 10H), 1.45-1.56 (m, 4H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42-2.52 (m, 6H), 2.72-2.81 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.

- 25 LCMS: ESI m/z 624 [M-H]⁻

Example 51

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



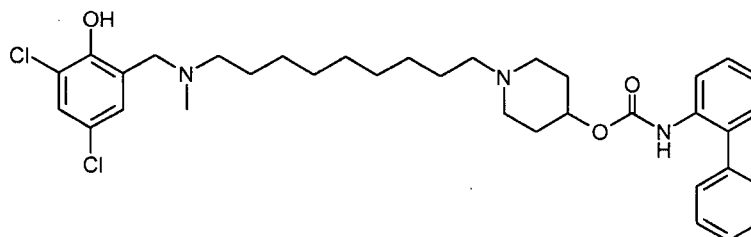
The title compound was prepared from Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 200mg, 0.443mmol) and 2-fluoro-3-hydroxybenzaldehyde (*Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, 29(10), 1982-8; 59.1mg, 0.422mmol) using the same method as described in example 43. The crude product was purified using silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5, by volume) to afford the title compound as a colourless oil, in 61% yield, 156mg.

LCMS: ESI m/z 576 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.27-1.33 (m, 10H), 1.46-1.66 (m, 6H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.24-2.34 (m, 4H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.61-2.69 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.56 (d, 1H) ppm.

Example 52

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



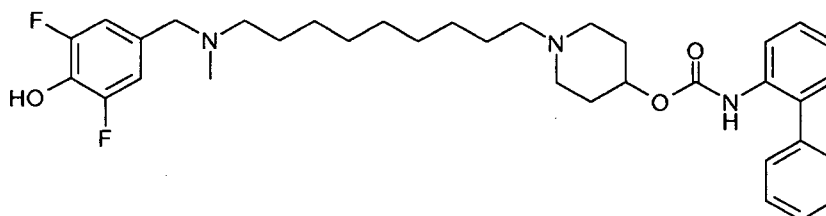
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.0mg, 89μmol) and 3,5-dichloro-2-hydroxybenzaldehyde (17.0mg, 89μmol) using the same method as described in example 40.

LCMS Method A: RT 2.34 min (100%area)

ES m/z 626 [M+H]⁺.

Example 53

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



The title compound was prepared from Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 150mg, 0.332mmol) and 3,5-difluoro-4-hydroxybenzaldehyde

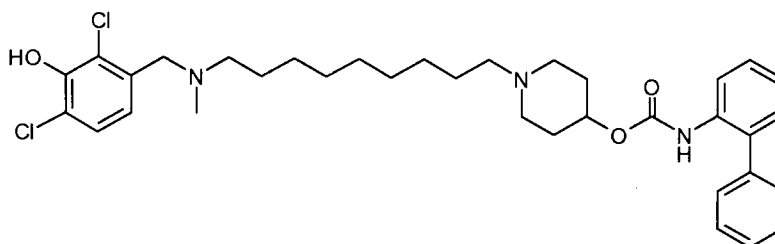
(57.7mg, 0.365mmol) using the same method as described in example 42 to afford the title compound as a white foam, 41% yield, 80mg.

LCMS: ESI m/z 592 [M-H]⁻

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.25-1.34 (m, 10H), 1.46-1.56 (m, 4H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.35-2.46 (m, 6H), 2.68-2.77 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.22-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.

Example 54

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



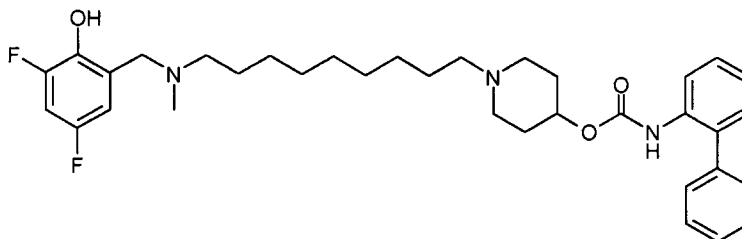
The title compound was prepared from Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 200mg, 0.443mmol) and 2,4-dichloro-3-hydroxybenzaldehyde (Preparation 10, 80.6mg, 0.422mmol) using the same method as described in example 43. The crude product was purified using silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5, by volume) to afford the title compound as a colourless oil, in 63% yield, 176mg.

LCMS: ESI m/z 626 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.26-1.34 (m, 10H), 1.46-1.59 (m, 4H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.39-2.43 (m, 4H), 2.53-2.57 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.

Example 55

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-difluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.0mg, 89μmol) and 3,5-difluoro-2-hydroxybenzaldehyde (14.1mg, 89μmol) using the same method as described in example 40.

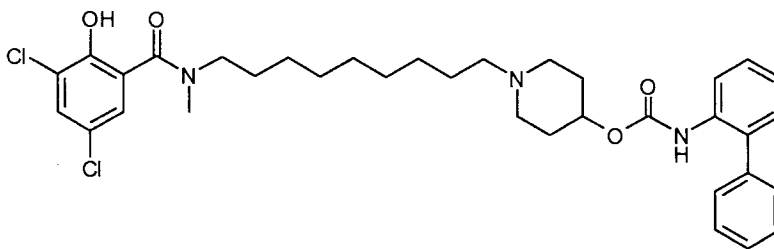
LCMS Method A: RT 2.19 min (100%area)

ES m/z 594 [M+H]⁺.

34

Example 56

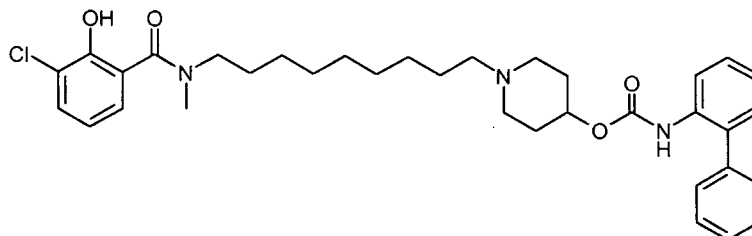
Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester



- 5 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89 μ mol) was dissolved in dimethylformamide (0.5ml) and added to a reaction vessel containing 3,5-dichloro-2-hydroxybenzoic acid (18.4mg, 89 μ mol). To the reaction mixture was then added a solution of 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (16.4mg, 107 μ mol) in dimethylformamide (0.2ml), a solution of (3-(dimethylamino)propyl) ethylcarbodiimide hydrochloride (20.5mg, 107 μ mol) in
- 10 dimethylformamide (0.4ml) and diisopropylethylamine (38.7 μ l, 222 μ mol). The reaction was stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between dichloromethane (2ml) and water (2ml). The aqueous phase was extracted with further dichloromethane (1ml) and the combined organic layers were concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by HPLC method G to afford the title compound.
- 15 LCMS Method G: RT 2.98 min (100%area)
ES m/z 640 [M+H]⁺.

Example 57

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

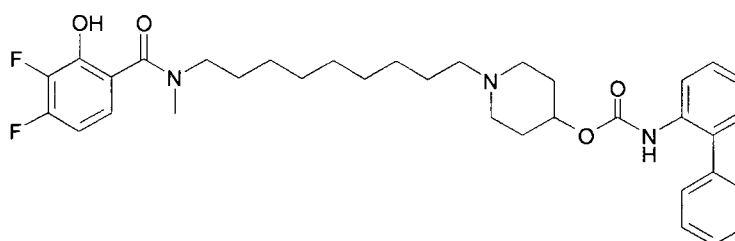


- 20 The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89 μ mol) and 3-chloro-2-hydroxy benzoic acid (15.4mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.
- 25 LCMS Method G: RT 3.06 min (100%area)
ES m/z 606 [M+H]⁺.

Example 58

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,4-difluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

30



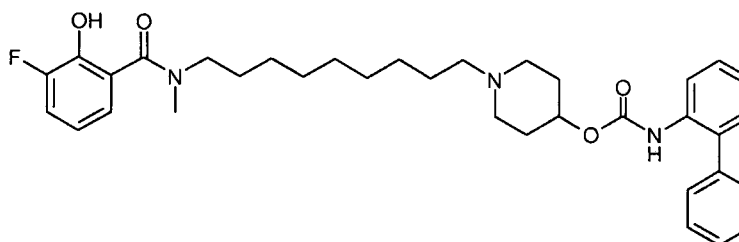
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89 μ mol) and 3,4-difluoro-2-hydroxy benzoic acid (15.5mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

LCMS Method G: RT 2.87 min (100%area)

ES m/z 608 [M+H]⁺.

Example 59

10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(3-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester



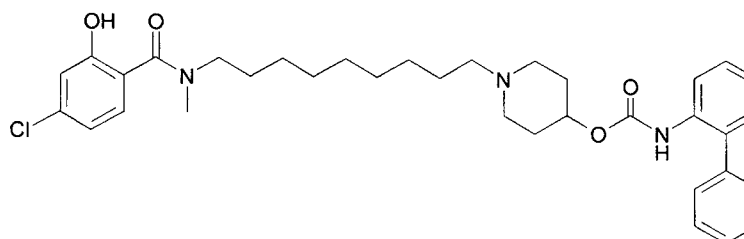
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89 μ mol) and 3-fluoro-2-hydroxy benzoic acid (13.9mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

LCMS Method G: RT 3.13 min (100%area)

ES m/z 590 [M+H]⁺.

Example 60

20 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(4-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester

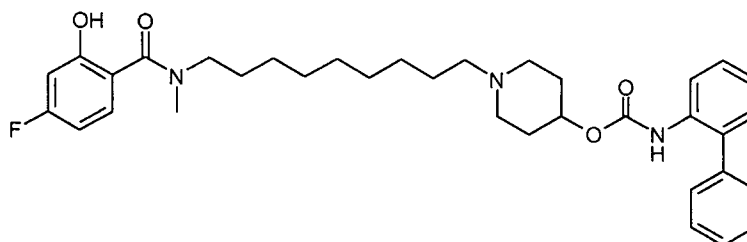


The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89 μ mol) and 4-chloro-2-hydroxy benzoic acid (15.4mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

LCMS Method G: RT 3.45 min (100%area)

ES m/z 606 [M+H]⁺.

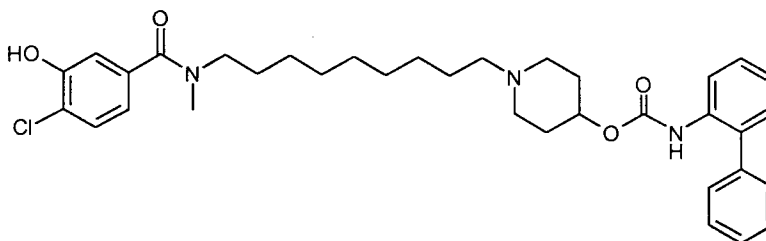
35

Example 61Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89μmol) and 4-fluoro-2-hydroxy benzoic acid (13.9mg, 89μmol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

LCMS Method G: RT 3.47 min (100%area)

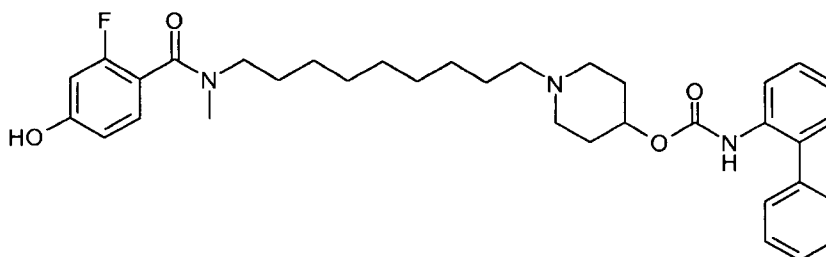
ES m/z 590 [M+H]⁺.

Example 62Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-chloro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89μmol) and 4-chloro-3-hydroxy benzoic acid (15.4mg, 89μmol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

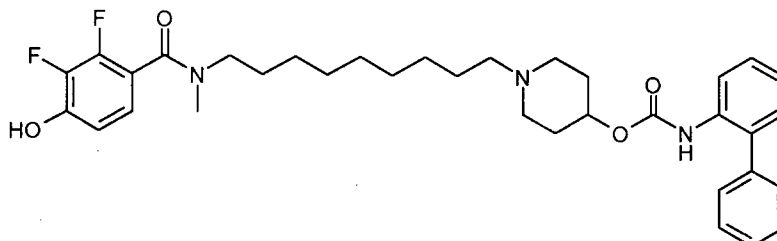
LCMS Method G: RT 3.15 min (95%area)

ES m/z 606 [M+H]⁺.

Example 63Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89μmol) and 2-fluoro-4-hydroxy benzoic acid (13.9mg, 89μmol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

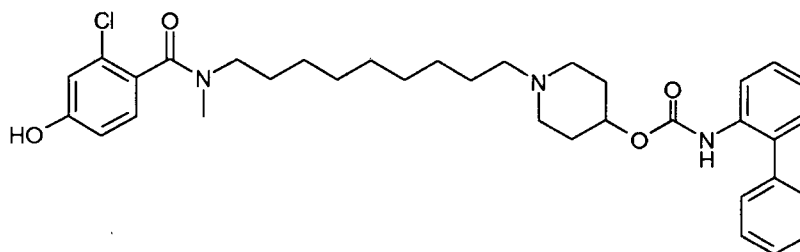
LCMS Method G: RT 3.32 min (94%area)

ES m/z 590 [M+H]⁺.Example 645 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 2.5g, 5.5mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (85ml). To this solution was added 2,3-difluoro-4-hydroxy benzoic acid (1.16g, 6.64mmol), triethylamine (1.0ml, 7.21mmol), 4-dimethylaminopyridine (235mg, 1.92mmol) and (3-(dimethylamino)propyl) ethylcarbodiimide hydrochloride (1.49g, 7.75mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, then at 60°C for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between ethyl acetate (100ml) and water (75ml). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (100ml) and the combined organic layers were dried (magnesium sulphate) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified using silica gel column chromatography eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5, by volume) to afford the title compound as a colourless oil, in 40% yield, 1.36g.

LCMS: ESI m/z 608 [M+H]⁺

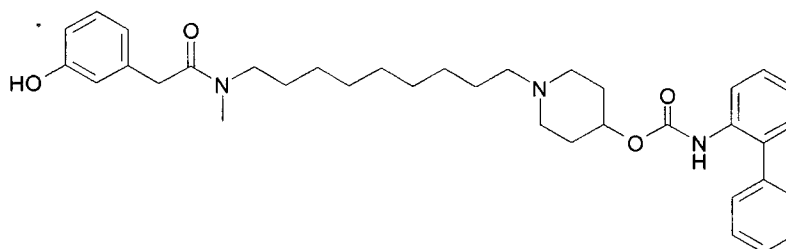
¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.29-1.41 (m, 10H), 1.47-1.54 (m, 4H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 2H), 2.35-2.54 (m, 4H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.94-3.07 (m, 3H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 4.58-4.69 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.85-6.93 (m, 1H), 7.23-7.44 (m, 7H), 7.55 (d, 1H), 8.06 (d, 1H) ppm.

Example 6525 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-chloro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

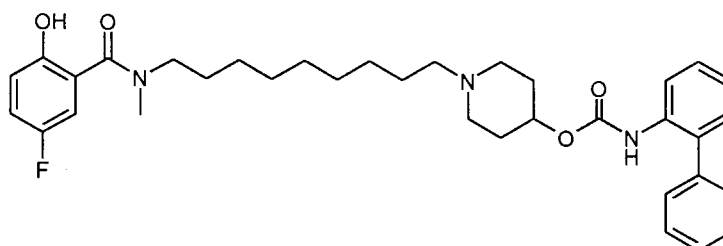
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89μmol) and 2-chloro-4-hydroxy benzoic acid hydrate (17.0mg, 89μmol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

LCMS Method G: RT 3.54 min (95%area)

ES m/z 606 [M+H]⁺.

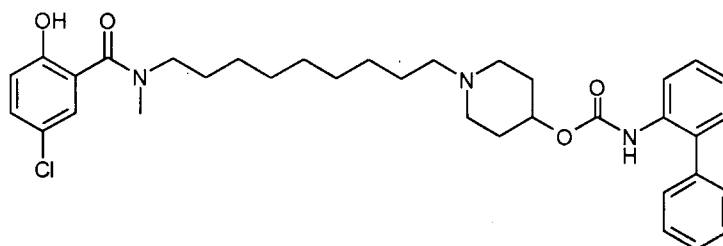
Example 66Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-([2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino)-nonyl)-piperidin-4-yl ester

- 5 The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 2.50g, 5.54mmol) and 3-hydroxy phenyl acetic acid (1.01g, 6.64mmol) using the same method as described in example 64. The residue was purified using silica gel column chromatography eluting with dichloromethane:methanol:0.88 ammonia (100:0:0 to 90:10:1, by volume) to afford the title compound as a colourless oil, in 31% yield, 1.01g.
- 10 100mg of the title compound was suspended in heptane and slurried at 50°C for 18 hours, and then at room temperature for 2 days. The solid was collected by filtration to yield the title compound as a white crystalline solid, 57mg.
- LCMS: ESI m/z 586 [M+H]⁺
- ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.22-1.33 (m, 10H), 1.36-1.54 (m, 4H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 4H), 2.63-2.70 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 3H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.66-3.68 (d, 2H), 4.57-4.62 (m, 1H), 6.64-6.71 (m, 3H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.
- 15

Example 67Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(5-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester

- 20 The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89μmol) and 5-fluoro-2-hydroxy benzoic acid (13.9mg, 89μmol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.
- 25 LCMS Method G: RT 3.95 min (100%area)
- ES m/z 590 [M+H]⁺.

Example 68Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(5-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester



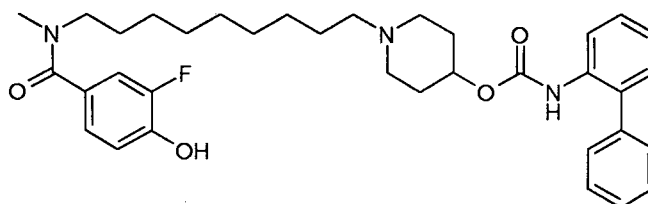
The title compound was prepared from biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester; dihydrochloride salt (Preparation 7, 40.2mg, 89 μ mol) and 5-chloro-2-hydroxy benzoic acid (15.4mg, 89 μ mol) using the same method as described in example 56. The crude product was purified by HPLC method F and analysed by HPLC method G to yield the title compound.

LCMS Method G: RT 3.78 min (100%area)

ES m/z 606 [M+H]⁺.

Example 69

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl)-piperidin-4-yl ester



To a solution of biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-(9-methylamino-nonyl)-piperidin-4-yl ester dihydrochloride salt (Preparation 7, 4.47g, 9.90mmol) in tetrahydrofuran (150ml), was added 3-fluoro-4-hydroxybenzoic acid (1.85g, 11.9mmol), triethylamine (2.07ml, 14.8mmol), N,N-dimethylaminopyridine (484mg, 3.96mmol) and (3-(dimethylamino)propyl)ethyl carbodiimide hydrochloride (2.66g, 13.9mmol). The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes and then at 60°C for 18 hours. Further 3-fluoro-4-hydroxybenzoic acid (308mg, 2.0mmol) was added and the reaction heated at 60°C for a further 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and residue partitioned between ethyl acetate (200ml) and water (150ml). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (200ml) and the combined organic layers dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol/water (115ml/23ml), treated with potassium carbonate (12.9g, 93.2mmol) and heated at 50°C for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and residue partitioned between dichloromethane (200ml) and water (200ml). The organic layer was washed with brine (100ml) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (100:0:0 to 95:5:0.5, by volume), to furnish the title compound as an oily foam, in 52% yield, 3.01g.

LCMS: APCI ESI m/z 590 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 1.12-1.40 (m, 10H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 4H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.34-3.53 (m, 2H), 4.58-4.65 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.23-7.44 (m, 8H), 7.55 (d, 1H) ppm.

HPLC methodology

3A

Method A:

HPLC conditions	Analytical (QC)		Preparative	
Column	5µm 4.6 x 50mm		Sunfire Prep C18 OBD 5µm 19 x 100mm	
Temperature	Ambient		Ambient	
Detection	UV 225nm - ELSD - MS		ELSD-MS	
System/Data file				
Injection volume	5µL		1000µL	
Flow rate	1.5mL/min		18 mL/min	
Mobile phase			A: H2O + 0.1% formic acid B: MeCN + 0.1% formic acid	
Gradient	Time (min)	%B	Time (min)	%B
	0	5	0-1.0	5
	0-3.0	5-95	1.0-7.0	5-98
	3.0-4.0	95	7.0-9.0	98
	4.0-4.1	95-5	9.0-9.10	98-5
	4.1-5.0	5	9.10-10	5

Method D:

HPLC conditions	Analytical (QC)		Preparative	
Column	Sunfire C18 5um 6 x 50mm		Gemini C18 10*150mm 10 um	
Temperature	Ambient		Ambient	
Detection	Diode Array/ELSD-MS		MS and ELSD	
System/Data file	CTC - LC MS		Fractionlynx 1	
Injection volume	~5ml		volume of each sample	
Flow rate	1.5mL/min		10 mL/min	
Mobile phase	A: H2O + 0.1% formic B: MeCN + 0.1% formic acid		A: H2O + 0.2% formic B: MeCN + 0.2% formic acid	
Gradient	Time (min)	%B	Time (min)	%B
	0	5	initial	20
	0-3.0	5-95	1	20
	3.0-4.0	95	5.4	70
	4.0-4.1	95-5	6.33	98
	4.1-5.0	5	6.4	20
			7	20

5

Method F:

HPLC conditions	Analytical (QC)		Preparative	
Column	5µm 4.6 x 50mm		Sunfire Prep C18 OBD 5µm 19 x 100mm	
Temperature	Ambient		Ambient	
Detection	UV 225nm - ELSD - MS		ELSD-MS	
System/Data file	CTC - MUX1		Fractionlynx 4	
Injection volume	5µL		1000µL	
Flow rate	1.5mL/min		10 mL/min	
Mobile phase			A: H ₂ O + 0.1% formic acid B: MeCN + 0.1% formic acid	
Gradient	Time (min)	%B	Time (min)	%B
	0	5	0-1.0	5
	0-3.0	5-95	1.0-7.0	5-98
	3.0-4.0	95	7.0-9.0	98
	4.0-4.1	95-5	9.0-9.10	98-5
	4.1-5.0	5	9.10-10	5

Method G:

HPLC conditions	Analytical (QC)		Preparative	
Column	XTerra C18 5µm 4.6 x 50mm		XTerra Prep C18 5µm 19 x 100mm	
Temperature	Ambient		Ambient	
Detection	UV 225nm - ELSD - MS		ELSD-MS	
System/Data file	CTC - MUX1		Fractionlynx 2	
Injection volume	5µL		1000µL	
Flow rate	1.5mL/min		18 mL/min	
Mobile phase	A: H ₂ O + 0.1% ammonia B: MeCN + 0.1% ammonia		A: H ₂ O + 0.1% diethylamine B: MeCN + 0.1% diethylamine	
Gradient	Time (min)	%B	Time (min)	%B
	0	5	0-1.0	5
	0-3.0	5-95	1.0-7.0	5-98
	3.0-4.0	95	7.0-9.0	98
	4.0-4.1	95-5	9.0-9.10	98-5
	4.1-5.0	5	9.10-10	5

5 **Cell based potency assessment at the human recombinant M₃ muscarinic receptor**

M₃ potency was determined in CHO-K1 cells transfected with the NFAT-Betalactamase gene. CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human muscarinic M₃ receptor were transfected with the NFAT_β-Lac_Zeo plasmid. Cells were grown in DMEM with Glutamax-1, supplemented with 25mM HEPES(Life Technologies 32430-027), containing 10% FCS (Foetal Calf

38

Serum; Sigma F-7524), 1nM Sodium pyruvate (Sigma S-8636), NEAA (non-Essential Amino Acids; Invitrogen 11140-035) and 200µg/ml Zeocin (Invitrogen R250-01).

hM₃ β-Lactamase Assay Protocol

5 Cells were harvested for assay when they reached 80-90% confluency using enzyme free cell Dissociation Solution (Life technologies 13151-014) incubated with the cells for 5 min at 37°C in an atmosphere containing 5% CO₂. Detached cells were collected in warmed growth media and centrifuged at 2000rpm for 10min, washed in PBS (Phosphate Buffered Saline; Life Technologies 14190-094) and centrifuged again as just described. The cells were re-suspended at 2x10⁵ cells/ml in growth medium
10 (composition as described above). 20µl of this cell suspension was added to each well of a 384 well black clear bottomed plate (Greiner Bio One 781091-PFI). The assay buffer used was PBS supplemented with 0.05% Pluronic F-127 (Sigma 9003-11-6) and 2.5% DMSO. Muscarinic M₃ receptor signalling was stimulated using 80nM carbamyl choline (Aldrich N240-9) incubated with the cells for 4h at 37°C /5% CO₂ and monitored at the end of the incubation period using a Tecan SpectraFluor+ plate
15 reader (λ - excitation 405nm, emission 450nm and 503nm). M₃ receptor antagonists under test were added to the assay at the beginning of the 4h incubation period and compound activity measured as the concentration dependent inhibition of the carbamyl choline induced signal. Inhibition curves were plotted and IC₅₀ values generated using a 4-parameter sigmoid fit and converted to Ki values using the Cheng-Prusoff correction and the K_D value for carbamyl choline in the assay.

20

Binding affinity assessment at the human recombinant M₃ muscarinic receptor

Membrane preparation

Cell Pellets from CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human muscarinic M₃ receptor were homogenised in 20mM HEPES (pH7.4) and centrifuged at 48000 x g for 20min at 4°C.
25 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.

hM₃ competition binding Assay Protocol

30 Membranes (5 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 l, comprising of: 20 l plus/minus test compound; 20 l ³H-NMS (Perkin Elmer NEN 636) and 160 l membrane solution. Total Binding was defined with 0.1% DMSO; Non -Specific
35 Binding was defined with 1 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
40 were sealed and 50 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 IC₅₀ from a sigmoid curve using an in-house data analysis programme. IC₅₀ values corrected to Ki values by applying the Cheng-Prusoff equation:

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

where IC₅₀ 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.

It has thus been found that compounds of formula (I) according to the present invention that have been tested in the above assays show hM₃ receptor antagonist activity as listed in the table below:

	CHO cell β-lactamase hM ₃ Ki (nM)	CHO cell binding assay hM ₃ Ki (nM)
1	0.0697	1.60
2	0.840	1.05
3	0.779	2.33
4	0.0415	1.19
5	0.894	0.521
6	0.222	0.778
7	1.36	0.997
8	2.68	4.81
9	8.81	n.d.
10	0.803	1.07
11	8.15	2.24
12	7.32	n.d.
13	18.0	n.d.
14	13.9	n.d.
15	0.396	2.37
16	0.389	2.98
17	0.250	2.15
18	0.353	2.29
19	1.32	1.45
20	0.918	1.95
21	0.682	1.26
22	0.149	0.865
23	0.276	2.38

99

24	17.0	n.d.
25	0.854	4.34
26	4.51	n.d.
27	0.208	1.10
28	3.59	3.83
29	0.816	1.35
30	0.705	1.31
31	0.728	2.47
32	1.34	3.04
33	2.72	6.04
34	0.960	0.787
35	1.64	1.38
36	2.24	0.235
37	1.12	0.342
38	1.48	0.175
39	n.d.	1.13
40	n.d.	0.638
41	n.d.	1.3
42	n.d.	0.233
43	n.d.	0.295
44	n.d.	0.212
45	n.d.	0.212
46	n.d.	0.755
47	n.d.	0.529
48	n.d.	0.182
49	n.d.	0.285
50	n.d.	0.22
51	n.d.	0.231
52	n.d.	0.637
53	n.d.	0.345
54	n.d.	0.233
55	n.d.	0.417
56	n.d.	11.3
57	n.d.	0.87
58	n.d.	1.83
59	n.d.	1.27
60	n.d.	3.61
61	n.d.	0.778
62	n.d.	1.21
63	n.d.	1.12
64	n.d.	2.00

65	n.d.	0.628
66	n.d.	0.292
67	n.d.	0.828
68	n.d.	2.27
69	n.d.	0.615

n.d. – not determined

Guinea Pig Trachea assay

Male, Dunkin-Hartley guinea-pigs weighing 350-450g are culled in a rising concentration of CO₂, followed by exsanguinations of the vena cava. Tracheas are dissected from the larynx to the entry point into the chest cavity and then placed in fresh, oxygenated, modified Krebs buffer solution (Krebs containing 10µM propranolol, 10µM guanethidine and 3µM indomethacin) at room temperature. The tracheas are opened by cutting through the cartilage opposite the trachealis muscle. Strips approximately 3-5 cartilage rings wide are cut. A cotton thread is attached to the cartilage at one end of the strip for attachment to the force transducer and a cotton loop made at the other end to anchor the tissue in the organ bath. The strips are mounted in 5ml organ baths filled with warm (37°C) aerated modified Krebs. The pump flow rate is set to 1.0 ml/ min and the tissues washed continuously. Tissues are placed under an initial tension of 1000mg. Tissues are re-tensioned after 15 and 30 minutes, then allowed to equilibrate for a further 30-45 minutes.

Tissues are subjected to electrical field stimulation (EFS) of the following parameters: 10s trains every 2 minutes, 0.1ms pulse width, 10Hz and 10-30V. The voltage is raised 5V every 10min within the stated range until a maximum contractile response for each tissue is observed. This just maximum voltage for each tissue is then used throughout the remainder of the experiment. Following equilibration to EFS for 20min, the pump is stopped, and after 15min control readings are taken over a 8-10 min period (4-5 responses). Compound is then added to each tissue as a bolus dose at 30xK_i (determined at the human M₃ receptor expressed in CHO cells in a filtration binding assay), and left to incubate for 2h. Compound is then washed from tissues using a rapid wash with modified Krebs for 1min and flow is restored to 1ml/min for the remainder of the experiment. At the end of the experiment tissues are challenged with histamine (1 M) to determine viability. Readings taken during the experiment are automatically collected using Notocord ® software. The raw data are converted into percent response taking into account measurements of inhibition of the EFS response. After starting washout, the times taken for the tissue to recover by 25% from the inhibition induced are recorded and used as a measure of compound duration of action. Tissue viability limits the duration of the experiment to 16h post-compound washout. Compounds are typically tested at n=2 to 5 to estimate duration of action.

Alternatively the following Guinea Pig Trachea assay can also be used:

Trachea were removed from male Dunkin-Hartley guinea-pigs (wt 350-450g) and following removal of adherent connective tissue, an incision was made through the cartilage opposite the trachealis muscle and tracheal strips 3-5 cartilage rings wide prepared. The tracheal strips were suspended between an isometric strain gauge and a fixed tissue hook with the muscle in the horizontal plane in 5ml tissue baths under an initial tension of 1g and bathed in warmed (37°C) aerated (95%O₂/5%CO₂) Krebs solution containing 3µM indomethacin and 10µM guanethidine. The tissues were positioned between parallel

KD

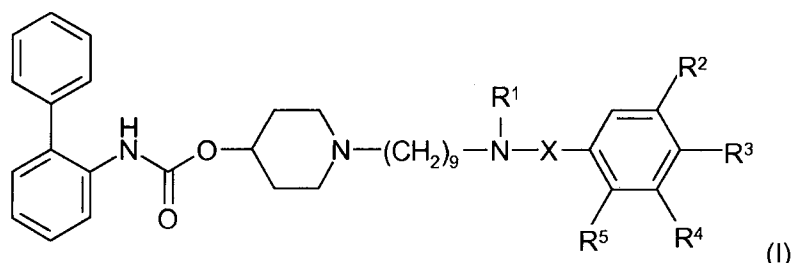
platinum wire electrodes (~1cm gap). A constant 1ml/min flow of fresh Krebs solution (of the above composition) was maintained through the tissue baths using peristaltic pumps. The tissues were allowed to equilibrate for an hour with re-tensioning to 1g at 15min and 30min from the start of the equilibration period. At the end of the equilibration, tissues were electrically field stimulated (EFS) using the following parameters: 10V, 10Hz 0.1ms pulse width with 10sec trains every 2 min. In each tissue a voltage response curve was constructed over the range 10v – 30V (keeping all other stimulation parameters constant) to determine a just maximal stimulation. Using these stimulation parameters EFS responses were 100% nerve mediated and 100% cholinergic as confirmed by blockade by 1 μ M tetrodotoxin or 1 μ M atropine. Tissues were then repeatedly stimulated at 2 min intervals until the responses were reproducible. The peristaltic pump was stopped 20 min prior to the addition of the study compound and the average twitch contraction over the last 10min recorded as the control response. The study compound was added to the tissue baths, with each tissue receiving a single concentration of compound and allowed to equilibrate for 2h. At 2h post addition the inhibition of the EFS response was recorded and IC₅₀ curves generated using a range of compound concentrations over tracheal strips from the same animal. The tissues were then rapidly washed and the 1ml/min perfusion with Krebs solution re-established. Tissues were stimulated for a further 16h and recovery of the EFS response recorded. At the end of the 16h, 10 μ M histamine was added to the baths to confirm tissue viability. The just max concentration (tested concentration giving a response > 70% inhibition but less than 100%) of antagonist was identified from the IC₅₀ curve and the time to 25% recovery of the induced inhibition (T₂₅) calculated in tissues receiving this concentration. Compounds are typically tested at n=2 to 5 to estimate duration of action.

Assessment of drug-drug interaction potential

As already stated hereinbefore, the potential for drug-drug interaction of a compound can be simulated with commercially available software, for example Simcyp® using *in vitro* metabolism data that can easily be generated by following the user's guideline of the Simcyp® software and according to standard protocols that are well-known to the skilled person. As a matter of example, glucuronidation data may be determined using a methodology similar to the reference methodology described in Kilford et al., Drug metabolism and Disposition, Vol. 37, No. 1, pp. 82-89.

Claims

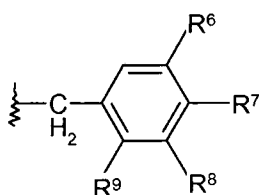
1. A compound of formula (1):



5 or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, wherein:

X is selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$;

R^1 is H or methyl or alternatively when X is $-\text{CH}_2-$ then R^1 can also represent a group of formula:



10 wherein one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is hydroxy, one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is halo, one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is H, and one of R^6 , R^7 , R^8 and R^9 is selected from H or halo;

one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is hydroxyl, one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is H, one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is halo, and one of R^2 , R^3 , R^4 and R^5 is H or halo, or alternatively when X is $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ and R^1 is methyl then R^4 can also be hydroxyl while R^2 , R^3 and R^5 are H.

15

2. A compound according to claim 1, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, which is selected from:

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

20 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-chloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-fluoro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

25 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(5-fluoro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-chloro-2-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[[2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl]-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

30

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Al

- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-fluoro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-chloro-3-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-fluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 5 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- naphthalene-1,5-disulfonate salt;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-5-chloro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-hydroxy-3,5-dichloro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4-fluoro-benzoylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4,5-dichloro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-difluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 15 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-3,5-dichloro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(5-chloro-2-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-4-chloro-5-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-chloro-4-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 20 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2-hydroxy-5-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(3-hydroxy-4-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-(4-hydroxy-3-fluoro-benzylamino)-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[bis-(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 25 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4,5-dichloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(4-chloro-5-fluoro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 30 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(5-chloro-2-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 35 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3,5-dichloro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(2-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(3,5-difluoro-4-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;
- 40 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-[9-[(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl]-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-difluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,5-dichloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

5 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3,4-difluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

10 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(4-chloro-3-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

15 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(5-fluoro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(5-chloro-2-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester and

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

20 3. A compound according to claim 1, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compounds or salts, which is selected from:

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-chloro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

25 Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-(2,4-dichloro-3-hydroxy-benzylamino)-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-chloro-3-hydroxy-benzyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester;

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester

30 and

Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester.

35 4. A compound according to claim 1 which is Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(2-(3-hydroxy-phenyl)-acetyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compound or salts.

5. A compound according to claim 1 which is Biphenyl-2-yl-carbamic acid 1-{9-[(3-fluoro-4-hydroxy-benzoyl)-methyl-amino]-nonyl}-piperidin-4-yl ester, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compound or salts.

40

AL

6. A pharmaceutical composition comprising at least an effective amount of a compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 5 or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compound or salts.

7. A compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 5, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compound or salts, for use as a medicament.

8. A compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 5, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compound or salts, for use in the treatment of treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of:

- 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;
- 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;
- 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.

9. A compound of the formula (I) as described in any one of claims 1 to 5, or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compound or salts, for use in the treatment of treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of

inflammatory bowel disease, irritable bowel disease, diverticular disease, motion sickness, gastric ulcers, radiological examination of the bowel, symptomatic treatment of BPH (benign prostatic hyperplasia), NSAID induced gastric ulceration, urinary incontinence (including urgency, frequency, urge incontinence, overactive bladder, nocturia and Lower urinary tract symptoms), cycloplegia, mydriatics and Parkinson's disease.

10. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 5 or the pharmaceutically acceptable salts thereof, or the pharmaceutically acceptable solvates of said compound or salts, with other therapeutic agent(s) selected from:

- 10 (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 including PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors;
- 15 (f) Beta 2 receptor agonists;
- (g) Theophylline;
- (h) Sodium cromoglycate;
- (i) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs);
- (j) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase;
- 20 (k) Oral and inhaled glucocorticosteroids;
- (l) Dissociated agonists of the corticoid receptor (DAGR);
- (m) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities;
- (n) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents;
- (o) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists;
- 25 (p) Kinin-B₁ - and B₂ -receptor antagonists;
- (q) Immunosuppressive agents including inhibitors of the IgE pathway and cyclosporine;
- (r) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs);
- (s) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists;
- (t) Protease inhibitors such as elastase inhibitors;
- 30 (u) Adenosine A2a receptor agonists and A2b antagonists;
- (v) Inhibitors of urokinase;
- (w) Compounds that act on dopamine receptors such as D2 agonists;
- (x) Modulators of the NF κ B pathway such as IKK inhibitors;
- (y) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, PI3 kinase, JAK kinase, syk
- 35 kinase, EGFR or MK-2;
- (z) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive;
- (aa) Agents, which enhance responses to inhaled corticosteroids;
- (bb) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the respiratory tract;
- 40 (cc) HDAC inhibitors;
- (dd) CXCR2 antagonists;
- (ee) Integrin antagonists;

- (ff) Chemokines;
- (gg) Epithelial sodium channel (ENaC) blockers or Epithelial sodium channel (ENaC) inhibitors;
- (hh) P2Y2 Agonists and other Nucleotide receptor agonists;
- (ii) Inhibitors of thromboxane;
- 5 (jj) Inhibitors of PGD₂ synthesis and PGD₂ receptors (DP1 and DP2/CRT2H2);
- (kk) Niacin; and
- (ll) Adhesion factors including VLAM, ICAM, and ELAM.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2009/052859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/46 A61K31/445 A61P13/00

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/167167 A1 (MAMMEN MATHAI [US] ET AL MAMMEN MATHAI [US] ET AL) 26 August 2004 (2004-08-26) the whole document -----	1-10

☐ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2009

Date of mailing of the international search report

23/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, Jeroen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

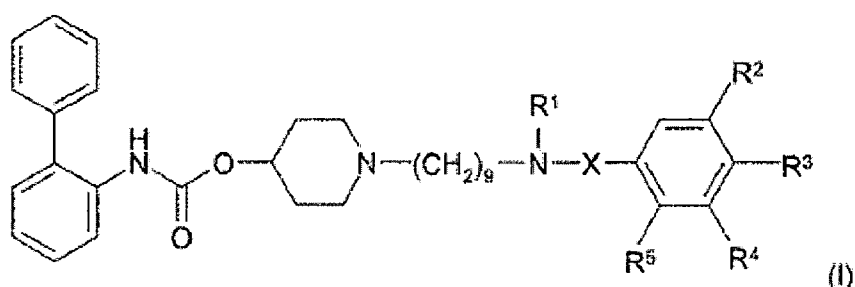
PCT/IB2009/052859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004167167 A1	26-08-2004	US 2006223858 A1	05-10-2006
		US 2006223859 A1	05-10-2006
		US 2006223860 A1	05-10-2006
		US 2006229334 A1	12-10-2006
		US 2007037984 A1	15-02-2007
		US 2007088054 A1	19-04-2007
		US 2007208176 A1	06-09-2007
		US 2008015220 A1	17-01-2008

45

COMPUESTOS NOVEDOSOS ACTIVOS COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTOR MUSCARÍNICO

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



5

en la que R^1 a R^5 y X tienen los significados indicados a continuación, y a procesos e intermedios para su preparación, a composiciones que los contienen y a los usos de dichos derivados.

Los receptores colinérgicos muscarínicos son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, y se dividen adicionalmente en 5 subtipos, M_1 a M_5 . Los subtipos de receptor muscarínico se expresan amplia y diferencialmente en el cuerpo. Se han clonado genes para los 5 subtipos y, de estos, los receptores M_1 , M_2 y M_3 se han caracterizado farmacológicamente de forma extensa en tejido animal y humano. Los receptores M_1 se expresan en el cerebro (corteza e hipocampo), glándulas y en los ganglios de nervios simpáticos y parasimpáticos. Los receptores M_2 se expresan en el corazón, rombencéfalo, músculo liso y en las sinapsis del sistema nervioso autónomo. Los receptores M_3 se expresan en el cerebro, glándulas y músculo liso. En las vías respiratorias, la estimulación de receptores M_3 provoca la contracción del músculo liso respiratorio conduciendo a broncoconstricción, mientras que en la glándula salivar, la estimulación del

20

receptor M_3 aumenta la secreción de fluido y moco, conduciendo a una salivación aumentada. Los receptores M_2 expresados en músculo liso se entiende que son procontráctiles, mientras que los receptores M_2 presinápticos modulan la liberación de acetilcolina de nervios parasimpáticos. La
5 estimulación de receptores M_2 expresados en el corazón produce bradicardia.

Los antagonistas muscarínicos de acción a corto y largo plazo se usan en la gestión de asma y EPOC; estos incluyen los agentes de acción a corto plazo Atrovent® (bromuro de ipratropio) y Oxivent® (bromuro de oxitropio) y el agente de acción a largo plazo Spiriva® (bromuro de tiotropio). Estos
10 compuestos producen broncodilatación después de la administración inhalada. Además de mejoras en los valores espirométricos, el uso de antimuscarínicos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está asociado a mejoras de puntuaciones del estado de salud y calidad de vida.

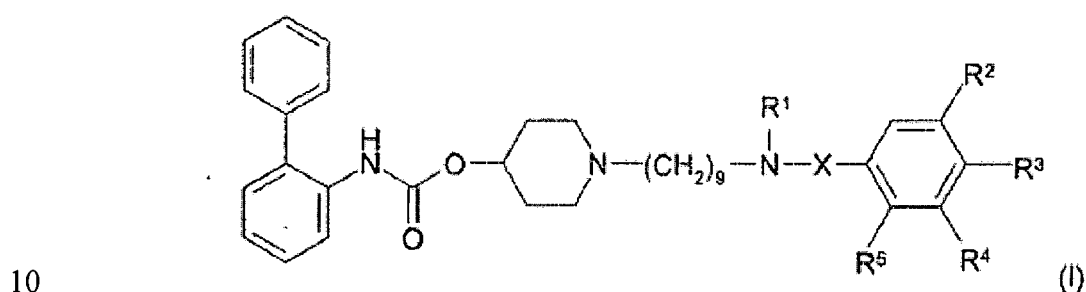
Como consecuencia de la amplia distribución de los receptores muscarínicos en el cuerpo, una exposición sistémica significativa a antagonistas muscarínicos está asociada a efectos tales como boca seca, estreñimiento, midriasis, retención urinaria (todos mediados predominantemente por el bloqueo de receptores M_3) y taquicardia (mediada por el bloqueo de receptores M_2). Un efecto secundario reseñado normalmente
15 después de la administración inhalada de dosis terapéuticas de los antagonistas muscarínicos no selectivos actuales usados clínicamente es la boca seca y, aunque se reseña como sólo de intensidad leve, limita la dosis de agente inhalado administrada.

En consecuencia, existe todavía la necesidad de antagonistas del
25 receptor M_3 que tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo, en

16

términos de potencia, farmacocinética o duración del efecto, y en particular para administración por la vía de inhalación. Además, como los antagonistas de receptor muscarínico son adecuados para el tratamiento de enfermedades crónicas tales como asma o EPOC, es probable que se coadministren con otros compuestos al menos de vez en cuando. Por tanto, dichos compuestos tendrían preferiblemente un bajo potencial de interacción con compuestos coadministrados. En este contexto, la presente invención se refiere a antagonistas del receptor M₃ novedosos.

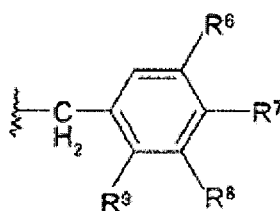
La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o a solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, en la que:

X se selecciona de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$;

15 R¹ es H o metilo o, como alternativa, cuando X es $-\text{CH}_2-$, entonces R¹ puede representar también un grupo de fórmula:



en la que uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es OH, uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es halo, uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ es H y uno de R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se selecciona de H o halo;

uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es OH, uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es H, uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es halo y uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es H o halo o, como alternativa, cuando X es $-C(=O)CH_2-$ y R^1 es metilo, entonces R^4 puede ser también OH, mientras que R^2 , R^3 y R^5 son H.

5 En la fórmula general (I) anterior, el término "halo" designa un átomo de halógeno seleccionado del grupo constituido por fluoro, cloro, bromo y yodo. Son grupos halo preferidos fluoro o cloro.

Son compuestos preferidos según la invención:

éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
10 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-fluoro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

15 éster 1-[9-[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetilamino]-nonil]-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-cloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
20 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-fluoro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3-fluoro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifenil-2-ilcarbámico;

25 éster 1-[9-(5-fluoro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3,5-dicloro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-cloro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
5 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-[[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino]-nonil]-piperidin-
4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-[(4-fluoro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil]-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

10 éster 1-[9-[(3-cloro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil]-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-(9-[[2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino]-nonil)-
piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-cloro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
15 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

20 sal naftaleno-1,5-disulfonato de éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-
bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-5-cloro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
25 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-hidroxi-3,5-dicloro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-4-fluoro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

5 éster 1-[9-(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-4,5-dicloro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

10 éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-difluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-3-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-dicloro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

15 éster 1-[9-(5-cloro-2-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-4-cloro-5-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

20 éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-5-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3-hidroxi-4-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

25 éster 1-[9-(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-hidroxi-3-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[bis-(2-cloro-3-hidroxi-bencil)amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del
5 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

10 éster 1-{9-[(4-fluoro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-
4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
15 del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

20 éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2-fluoro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
25 del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

5 éster 1-{9-[(3,5-difluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,5-dicloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

10 éster 1-{9-[(3-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,4-difluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido 2-bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

15 éster 1-{9-[(4-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

20 éster 1-{9-[(4-cloro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-(9-{[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

25 éster 1-{9-[(5-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico

A9

del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(5-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico

del ácido bifeníl-2-ilcarbámico y

éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico

5 del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales.

Son compuestos más preferidos según la presente invención:

éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
10 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-fluoro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

15 éster 1-{9-[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetilamino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-cloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
20 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-fluoro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-(9-{[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-
4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

25 éster 1-{9-[(4-fluoro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico

del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-cloro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico

del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-(9-{[2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-

5 piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-cloro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

10 éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

15 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-difluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-dicloro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

20 éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido

bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3-hidroxi-4-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

25 ácido bifenil-2-ilcarbámico;



éster 1-{9-[bis-(2-cloro-3-hidroxi-bencil)amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

5 éster 1-{9-[(4-fluoro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

10 éster 1-{9-[(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4-cloro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

15 éster 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-(9-{[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico y

20 éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales.

Son compuestos aún más preferidos según la presente invención:

25 éster 1-(9-{[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-cloro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

5 éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

10 éster 1-(9-{[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico y

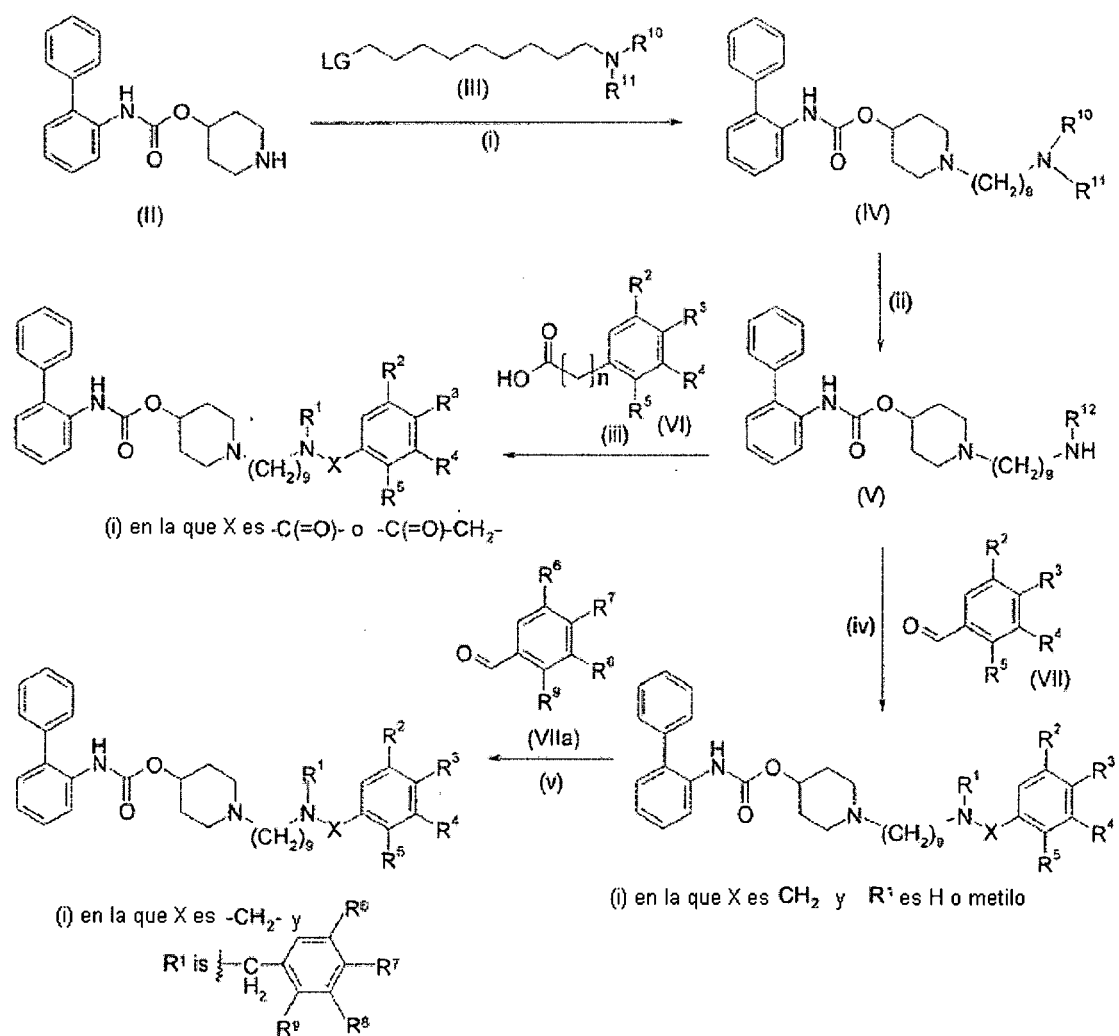
éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales.

15 Los compuestos más preferidos son éster 1-(9-{[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico y éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de una variedad de modos. Las rutas siguientes ilustran uno de dichos modos de preparar estos compuestos; el experto apreciará que pueden ser igualmente practicables otras rutas.

51



en el que:

R^{10} es metilo o un grupo protector adecuado tal como *tert*-butoxicarbonilo;

5 R^{11} es un grupo protector adecuado tal como *tert*-butoxicarbonilo;

R^{10} y R^{11} pueden formar conjuntamente un grupo protector adecuado tal como ftalimida;

R^{12} es H o metilo;

$n = 0$ ó 1 ;

10 LG representa un grupo saliente adecuado tal como bromuro o mesilato;

y

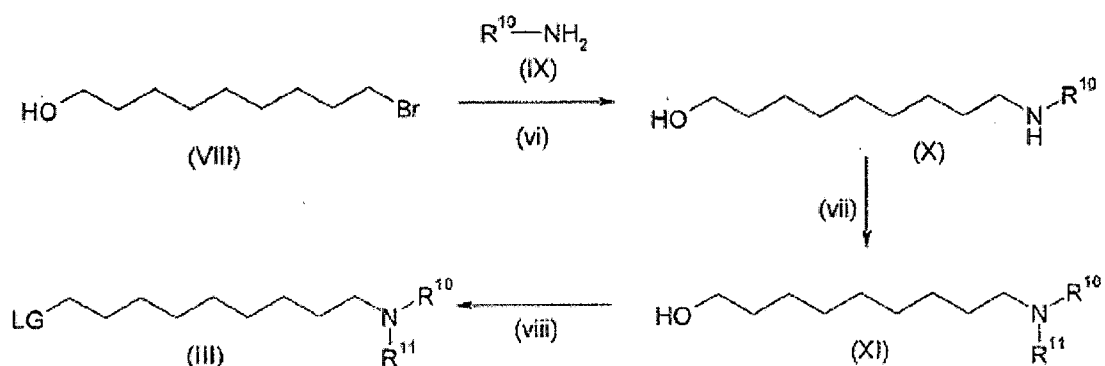
R^1 a R^9 y X son como se definen para los compuestos de fórmula (I), a menos que se indique otra cosa.

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse como se describe en el documento US 2006/205779.

El compuesto de fórmula (III) en la que LG es bromuro y tanto R^{10} como R^{11} son *tert*-butoxicarbonilo puede prepararse como se describe en el documento WO 2007/107828.

El compuesto de fórmula (III) en la que LG es mesilato, R^{10} es metilo y R^{11} es *tert*-butoxicarbonilo puede prepararse como se describe en el esquema 2:

Esquema 2



en el que R^{10} es metilo, R^{11} es *tert*-butoxicarbonilo y LG es mesilato.

El compuesto de fórmula (VIII) está comercialmente disponible.

El compuesto de fórmula (IX) está comercialmente disponible.

El compuesto de fórmula (X) puede prepararse a partir de los compuestos de fórmulas (VIII) y (IX) mediante desplazamiento de bromuro (etapa de proceso (vi)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (VIII) con compuesto (IX) en exceso (metilamina, disolución al 33%

G2

en etanol) a temperatura ambiente durante 18 horas.

El compuesto de fórmula (XI) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (X) mediante protección con Boc (etapa de proceso (vii)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (X) con anhídrido Boc en un disolvente adecuado tal como diclorometano a 0°C a temperatura ambiente durante 4 horas.

El compuesto de fórmula (III) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XI) mediante mesilación (etapa de proceso (viii)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (XI) con cloruro de metanosulfonilo y una base adecuada tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano a 5°C a temperatura ambiente durante 1 hora.

El compuesto de fórmula (III) en la que LG es bromo y R^{10} es metilo o en la que LG es mesilato y R^{10} es *tert*-butoxicarbonilo o en la que LG es mesilato o bromuro y R^{10} y R^{11} son conjuntamente una ftalimida puede prepararse usando un procedimiento similar a los descritos en el esquema 2.

El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) mediante alquilación (etapa de proceso (i)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (I) con el compuesto (III) y una base adecuada tal como trietilamina, carbonato de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida a temperaturas entre 60-70°C durante 18-48 horas.

Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (IV) mediante desprotección usando metodología estándar como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" de

T.W. Greene y P. Wutz (etapa de proceso (ii)). Cuando R¹⁰ y R¹¹ o R¹¹ son *terc*-butoxicarbonilo, las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (IV) con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como dioxano a temperatura ambiente durante 18 horas. Cuando R¹⁰ y R¹¹ representan
5 ftalimida, las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (IV) con hidrato de hidrazina en un disolvente adecuado tal como etanol a 90°C durante 3 horas.

Los compuestos de fórmula (VI) están comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse fácilmente por expertos en la
10 técnica según procedimientos estándar.

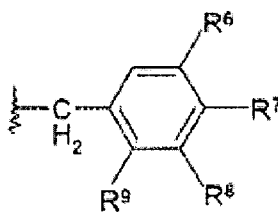
Los compuestos de fórmulas (VII) y (VIIa) están comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse fácilmente por expertos en la técnica según procedimientos estándar.

Los compuestos de fórmula (I) en la que X es -C(=O)CH₂- o -C(=O)-
15 pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VI) mediante acilación (etapa de proceso (iii)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (V) y el compuesto (VI) con agentes de acoplamiento adecuados tales como clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida o hexafluorofosfato de O-(¹H-benzotriazol-
20 1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, opcionalmente en presencia de un aditivo adecuado tal como 1-hidroxibenzotriazol monohidratado o *N,N*-dimetilaminopiridina, con una base adecuada tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1-metil-2-pirrolidinona o 2-
25 metiltetrahidrofurano, a temperatura ambiente a 60°C durante 18 a 72 horas.

S3

Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH₂ y R¹ es H o metilo pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) y compuestos de fórmula (VII) mediante aminación reductora (etapa de proceso (iv)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (V) con el compuesto (VII) en un disolvente adecuado tal como etanol, diclorometano o dicloroetano, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado tal como ácido acético o tetraisopropóxido de titanio, opcionalmente en presencia de un agente secante tal como sulfato de sodio, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como trietilamina a temperatura ambiente durante 1 a 18 horas, seguido de la adición de un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio a 0°C a temperatura ambiente durante 18 a 24 horas.

Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH₂ y R¹ es



pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (I) en la que X es CH₂ y R¹ es H y del compuesto de fórmula (VIIa) mediante aminación reductora (etapa de proceso (v)). Las condiciones típicas comprenden la reacción del compuesto (I) con el compuesto (VIIa) de manera similar a la descrita anteriormente para la etapa de proceso (iv).

La preparación de los compuestos de fórmula (I) puede requerir la protección de una funcionalidad reactiva potencial además de aquellos procedimientos ya descritos. En dicho caso, se describen ejemplos de grupos

protectores compatibles y sus procedimientos de protección y desprotección particulares en "Protecting Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P. Wutz (Wiley-Interscience Publicación, 1981) o "Protecting Groups" de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994).

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácido y base de los mismos.

- 10 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 1,5-naftalenodisulfonato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

- 20 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

- 25 Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicálcicas.

SA

Para una visión general de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;

(ii) retirando un grupo protector de ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos en el intervalo de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" designa un estado en el que el material carece de orden a larga distancia a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un

líquido. Tras calentar, aparece un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" designa una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, exhibirán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

Los compuestos de la invención pueden existir también en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Es un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos el que define hidratos de sitio aislado, canal o ión metálico coordinado, véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" de K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas interpuestas. En hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de retícula donde están próximos a otras moléculas de agua. En hidratos de ión metálico coordinado, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

Cuando el disolvente o agua está unido estrechamente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida, independientemente de la humedad.

SS

Sin embargo, cuando el disolvente o agua está unido débilmente, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En dichos casos, la no estequiometría será la norma.

- 5 Se incluyen también dentro del alcance de la invención complejos multicomponentes (distintos de sales y solvatos) en los que el medicamento y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de medicamento-hospedador) y cocristales. Los últimos se definen
- 10 típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen entre sí mediante interacciones no covalentes, pero podrían ser también un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales pueden prepararse mediante cristalización en estado fundido, mediante
- 15 recristalización a partir de disolventes o moliendo físicamente los componentes de forma conjunta, véase Chem. Commun. 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M.J. Zaworotko (2004). Para una visión general de los complejos multicomponentes, véase J. Pharm. Sci. 64(8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

- 20 Los compuestos de la invención pueden existir también en estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (en estado fundido o en disolución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como "termotrópico" y el resultante de la adición de un segundo
- 25 componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico".

Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ o $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) o no iónico (tal como $-\text{N}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$). Para más información, véase "Crystals and the Polarizing
5 Microscope" de N.H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª edición (Edward Arnold, 1970).

De aquí en adelante en la presente memoria, todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen las referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de las sales de los mismos.

10 Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se definen anteriormente en la presente memoria, incluyendo todos los polimorfos y formas cristalinas de los mismos, profármacos y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).

Como se indica, los denominados "profármacos" de los compuestos de
15 fórmula (I) están también dentro del alcance de la invención. Por tanto, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden convertirse, cuando se administran a o sobre el cuerpo, en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados
20 se designan como "profármacos". Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E.B. Roche, American Pharmaceutical Association).

25 Los profármacos según la invención pueden producirse, por ejemplo,

reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) por ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

5 Algunos ejemplos de profármacos según la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter de la misma, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad alcohol del compuesto de fórmula (I) se reemplaza por alcanoil C₁-C₆-oximetilo; y
- 10 (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad amina primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR, en la que R ≠ H), una amida de la misma, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amina del compuesto de fórmula (I) esté(n) reemplazado(s) por alcanoil C₁-C₁₀.

15 Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias anteriormente mencionadas.

Además, ciertos compuestos de fórmula (I) pueden actuar por sí mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

20 Se incluyen también dentro del alcance de la invención los metabolitos de los compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del medicamento. Algunos ejemplos de metabolitos según la invención incluyen:

- (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un
- 25 derivado hidroximetilo del mismo (-CH₃ → -CH₂OH)

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo, un derivado fenólico del mismo ($\text{Ph} \rightarrow \text{PhOH}$).

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

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno tales como ^2H y ^3H , de carbono
10 tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro tal como ^{36}Cl , de flúor tal como ^{18}F , de yodo tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno tales como ^{12}N y ^{15}N y de oxígeno tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios
15 de distribución en tejido de medicamento y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, concretamente ^3H , y carbono 14, concretamente ^{14}C , son particularmente útiles con este fin a la vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes
20 de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F ,
25 ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones

SA

(PET) para examinar la ocupación de receptor por sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente empleado.

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

En los compuestos de fórmula (I), deben evaluarse sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad de la solución (con el pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma de dosificación y las vías de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta.

Los compuestos de la invención pretendidos para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. El secado por microondas o radiofrecuencia puede usarse con este fin. Preferiblemente, los compuestos según la presente invención se administran en forma de productos cristalinos.

Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros medicamentos (o en forma de cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término

“excipiente” se usa en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto del(de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y los procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de modo que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o administración bucal, lingual o sublingual, con las que el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos o polvos, pastillas (incluyendo rellenos de líquido), gomas de mascar, geles, formas de dosificación de dispersión rápida, películas, óvulos, pulverizadores y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden típicamente un portador, por ejemplo,

58

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

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

 Para formas de dosificación en comprimido, dependiendo de la dosis, el
10 medicamento puede constituir desde 1% en peso hasta 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del medicamento, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato
15 sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá de 1 a 25% en peso, preferiblemente de 5 a 20% en peso, de la forma de dosificación.

- 20 Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden
25 contener también diluyentes tales como lactosa (monohidratada,

monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

Los comprimidos pueden comprender también opcionalmente agentes
5 tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender de 0,2 a 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender de 0,2% a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos contienen generalmente también lubricantes tales
10 como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente de 0,25 a 10% en peso, preferiblemente de 0,5 a 3% en peso del comprimido.

Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes
15 aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

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

Las combinaciones de comprimido pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las combinaciones de comprimidos o porciones de combinaciones pueden granularse como alternativa en húmedo,
25 en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de

formar comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y pueden estar recubiertas o no recubiertas; puede estar incluso encapsulada.

La formulación de comprimidos se expone en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", vol. 1, de Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación en película fina plegables solubles en agua o hinchables en agua que pueden disolverse rápidamente o mucoadhesivas y que comprenden típicamente un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden efectuar más de una función.

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

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

Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del aroma, conservantes, agentes estimulantes

de la salivación, agentes refrigerantes, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes enmascarantes del sabor.

5 Las películas según la invención se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas finas recubiertas sobre un soporte o papel de fondo desgarrable. Esto puede hacerse en una estufa o túnel de secado, típicamente un secador-recubridor combinado o mediante liofilización o vacío.

10 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada y programada.

15 Se describen las formulaciones de liberación modificada adecuadas con los fines de la invención en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. Se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas en Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 de Verma *et al.*, (2001). El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente a la corriente sanguínea, al músculo o a un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasínovial y subcutáneo. Los dispositivos
25 adecuados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja

(incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas
5 aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente en forma de una solución no acuosa estéril o de una forma secada para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, puede conseguirse fácilmente usando
10 técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

15 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada y programada. Por tanto, los compuestos de la invención pueden formularse en forma de suspensión o de sólido, semisólido o líquido
20 tixotrópico para administración en forma de un implante de liberación lenta que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen prótesis endovasculares recubiertas con medicamento y semisólidos y suspensiones que comprenden microesferas de poli(ácido dl-láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas con medicamento.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía

tópica, (intra)dérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas con este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones.

- 5 Pueden usarse también liposomas. Los portadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci. 88(10), 955-958, de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

- 10 Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por 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
15 modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada y programada.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, en forma de mezcla, por ejemplo, en una combinación seca con lactosa, o de
20 partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco, en forma de un pulverizador en aerosol a partir de un envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente
25 adecuado tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano,

bl

o en forma de gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

El envase a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del(de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un propelente como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en formulación de polvo seco o suspensión, el producto medicamentoso se microniza a un tamaño adecuado para suministro mediante inhalación (típicamente a menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molido a chorro en espiral, molido a chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión y secado por pulverización.

Las cápsulas (preparadas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de la actividad tal como L-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma monohidratada, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa la electrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1

µg a 20 mg del compuesto de la invención por accionamiento, y el volumen de accionamiento puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de
5 propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

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

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

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, se determina la unidad de dosificación mediante una cápsula, blíster o bolsa prellenada o
15 mediante un sistema que usa una cámara de dosificación alimentada gravimétricamente. Las unidades según la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "ráfaga" que contiene de 1 a 5.000 µg del compuesto de fórmula (I) según la presente invención, o una sal del mismo. La dosis diaria global estará típicamente en el intervalo de 1 µg a 20 mg, que
20 puede administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente adecuados para administración por inhalación. Según una realización preferida, los compuestos según la presente invención se administran mediante un inhalador de polvo
25 seco. En este caso, los compuestos según la presente invención se formulan

convenientemente con lactosa de modo que formen un polvo seco.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas
5 alternativas según sea apropiado.

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

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular o auricular incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel
15 absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero
20 heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones pueden suministrarse también mediante iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular/auricular pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación
25 retardada, sostenida, por pulsos, controlada, orientada o programada.

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

Se encuentra que los complejos de medicamento-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de
10 no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el medicamento, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, concretamente, como portador, diluyente o solubilizante. Las más habitualmente usadas con estos fines son alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, pudiendo encontrarse ejemplos de las mismas en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO
15 94/02518 y WO 98/55148.

En la medida en que pueda ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o
más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un
20 compuesto según la invención, puedan combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para coadministración de las composiciones.

Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) según la invención, y medios para retener separadamente dichas
25 composiciones, tales como un envase, botella dividida o envase de lámina



dividida. Es un ejemplo de dicho kit el familiar envase blíster usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para
5 administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede proporcionarse con el denominado recordatorio.

Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los
10 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, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,1 mg a 1.000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir sólo de 0,001 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas
15 y puede caer, a discreción del médico, fuera del intervalo típico dado en la presente memoria. Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 a 70 kg. El médico será capaz de determinar fácilmente dosis para sujetos cuyos pesos caigan fuera de este intervalo, tales como lactantes y ancianos.

20 Para evitar dudas, las referencias en la presente memoria a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos de fórmula (I) tienen la capacidad de interactuar con receptores muscarínicos y tienen así un amplio intervalo de aplicaciones terapéuticas, como se describe adicionalmente a continuación, debido al papel
25 esencial que desempeñan los receptores muscarínicos en la fisiología de todos

los mamíferos.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o a los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en los que están implicados receptores muscarínicos.

La invención se refiere por tanto también al uso de los compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos y afecciones en los que está implicado el receptor muscarínico.

La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, con un antagonista de receptor muscarínico que incluye tratar dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o sal.

Más específicamente, la presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o a los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas del grupo constituido por:

- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema;
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de

CA

- 5 cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye
- 10 bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada a EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción irreversible progresiva de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (SDRA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otro medicamento y
- 15 enfermedad de las vías respiratorias que está asociada a 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 araquídica,
 - 15 bronquitis catarral, bronquitis por crup, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular;
 - asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica,
 - 20 asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por alteraciones fisiopatológicas, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma
 - 25 inducida por el ejercicio, asma inducida por alergenó, asma inducida por

aire frío, asma laboral, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancia en el lactante y bronquiolitis;

- lesión pulmonar aguda; y
- 5 • bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacciforme, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

10 Los compuestos de fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, se usan preferiblemente en el tratamiento de EPOC o asma.

15 Otros ejemplos de enfermedades, trastornos y afecciones que pueden tratarse mediante los compuestos según la presente invención son enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del intestino irritable, enfermedad diverticular, cinetosis, úlceras gástricas, examen radiológico del intestino, tratamiento sintomático de HPB (hiperplasia prostática benigna), ulceración gástrica inducida por AINE, incontinencia urinaria (incluyendo incontinencia de
20 urgencia, polaquiuria, incontinencia imperiosa, vejiga hiperactiva, nicturia y síntomas del tracto urinario inferior), ciclopejía, midriasis y enfermedad de Parkinson.

 Ya que EPOC y asma son enfermedades crónicas, los compuestos usados para terapia se coadministrarán a menudo con otros medicamentos.
25 Por lo tanto, el potencial de interacción medicamento-medicamento puede

desempeñar un papel importante en la seguridad global de una molécula. Los compuestos que exhiben múltiples rutas metabólicas, concretamente en fase I y en fase II (por ejemplo, glucuronidación) tienen un menor potencial de causar una interacción medicamento-medamento significativa. Usando los datos de metabolismo *in vitro*, puede simularse el potencial de interacción medicamento-medamento de un compuesto con software comercialmente disponible, por ejemplo, Simcyp®. Los compuestos de la presente invención exhiben la ventaja de metabolismo tanto en fase I como en fase II, dando como resultado un menor potencial de interacción medicamento-medamento en comparación con la técnica anterior.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con el(los) compuesto(s) de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales incluyen, pero sin limitación en modo alguno:

- (a) inhibidores de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP);
- (b) antagonistas de leucotrieno (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄;
- (c) antagonistas de receptor de histamina, incluyendo antagonistas de H₁ y H₃;
- (d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptor α_1 y α_2 para uso decongestivo;
- (e) inhibidores de PDE, incluyendo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5;

- (f) agonistas de receptor beta-2;
- (g) teofilina;
- (h) cromoglicato de sodio;
- (i) inhibidores de COX tanto no selectivos como inhibidores
- 5 selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE);
- (j) antagonistas de receptor de prostaglandina o prostaglandina sintasa;
- (k) glucocorticosteroides orales e inhalados;
- (l) agonistas disociados del receptor corticoide (DAGR);
- 10 (m) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas;
- (n) agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α);
- (o) inhibidores de molécula de adhesión, incluyendo antagonistas de VLA-4;
- 15 (p) antagonistas de receptor de quinina B₁ y B₂;
- (q) agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores de la ruta de IgE y ciclosporina;
- (r) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP);
- (s) antagonistas de receptor de taquicina NK₁, NK₂ y NK₃;
- 20 (t) inhibidores de proteasa tales como inhibidores de elastasa;
- (u) agonistas de receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b;
- (v) inhibidores de urocinasa;
- (w) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina tales como agonistas de D2;
- 25 (x) moduladores de la ruta de NF κ B tales como inhibidores de IKK;

- (y) moduladores de las rutas de señalización de citocina tales como p38 MAP cinasa, PI3 cinasa, JAK cinasa, syk cinasa, EGFR o MK-2;
- (z) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos;
- (aa) agentes que potencian las respuestas a corticosteroides
- 5 inhalados;
- (bb) antibióticos y agentes antivíricos eficaces contra microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio;
- (cc) inhibidores de HDAC;
- (dd) antagonistas de CXCR2;
- 10 (ee) antagonistas de integrina;
- (ff) quimiocinas;
- (gg) bloqueantes de canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores de canal de sodio epitelial (ENaC);
- (hh) agonistas de P2Y2 y otros agonistas de receptor de nucleótido;
- 15 (ii) inhibidores de tromboxano;
- (jj) inhibidores de la síntesis de PGD₂ y receptores de PGD₂ (DP1 y DP2/CRTH2);
- (kk) niacina; y
- (ll) factores de adhesión, incluyendo VLAM, ICAM y ELAM.
- 20 Según la presente invención, se prefieren las combinaciones de los compuestos de fórmula (I) con antagonistas de H3, agonistas de β_2 , inhibidores de PDE4, esteroides, especialmente glucocorticosteroides, agonistas de receptor de adenosina A2a, moduladores de las rutas de señalización de citocina tales como p38 MAP cinasa o syk cinasa o antagonistas de leucotrieno
- 25 (LTRA) incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄.

Según la presente invención, se prefieren adicionalmente las combinaciones de los compuestos de fórmula (I) con:

- glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con efectos secundarios sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona; o
- agonistas de β_2 , incluyendo en particular salbutamol, terbutalina, bambuterol, fenoterol, salmeterol, formoterol, tulobuterol y sus sales.

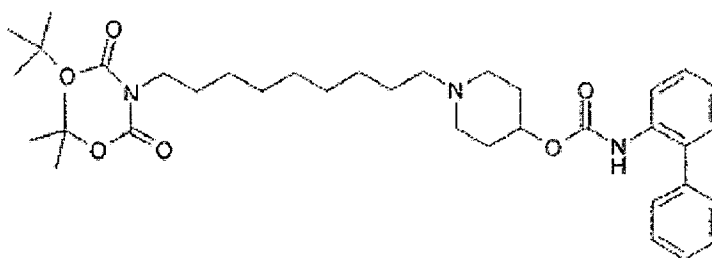
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I):

PREPARACIONES

Preparación 1

Éster 1-(9-(bis-(*terc*-butoxicarbonil))aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido

bifenil-2-ilcarbámico



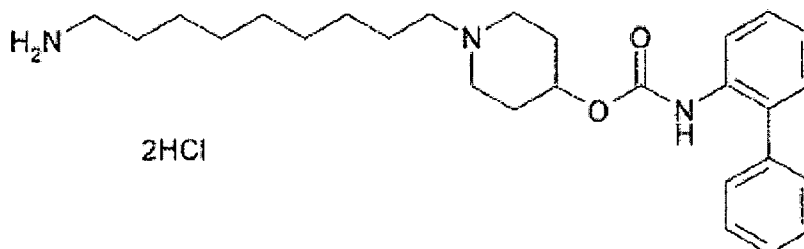
Se calentó a 60°C durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno una solución de clorhidrato de *N*-(2-bifenilil)carbamato de 4-piperidinilo (documento US2006205779, 46,6 g) y *N,N*-(bis(*terc*-butoxicarbonil)-9-bromononilamina (documento WO2007107828, 36,1 g) en dimetilformamida (120 ml) y trietilamina (60 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua (250 ml cada uno). Se separó la fase

orgánica, se lavó con agua (100 ml), después con salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad, dando un aceite marrón (71,77 g) que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal usando heptano:acetato de etilo:amoníaco 880 como eluyente, 60:40:0,5 a 30:70:0,5 (en volumen), dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 38,9 g.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 1,20-1,25 (m, 10H), 1,30-1,70 (m, 6H), 1,50 (s, 18H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 2H), 2,50-2,78 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 2H), 4,78-4,90 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,10-7,58 (m, 8H), 8,03-8,16 (d, 1H) ppm.

Preparación 2

Sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



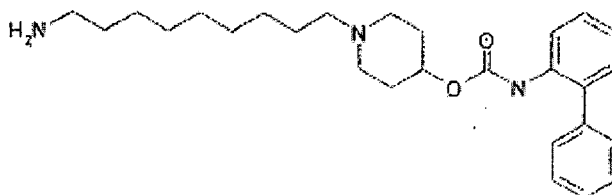
Se recogió éster 1-(9-(bis(*tert*-butoxicarbonil))aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 1, 38,9 g) en diclorometano (120 ml), seguido de la adición en porciones de ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 177 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se retiraron el disolvente y el ácido en exceso a vacío y se destiló azeotrópicamente el residuo con metanol varias veces, dando el compuesto del título en forma de un polvo incoloro, 31,98 g.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ= 1,25-1,43 (m, 10H), 1,75-1,89 (m, 4H),

1,99-2,08 (m, 1H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 2H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,11-7,24 (m, 3H), 7,31-7,51 (m, 5H), 8,00 (d, 1H), 8,31 (s a, 1H) ppm.

5 Preparación 2a

Éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se disolvió la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 5 g, 9,8 mmol) en diclorometano y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título, 3,11 g.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ= 1,26-1,30 (m, 10H), 1,38-1,48 (m, 4H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,27-2,31 (m, 2H), 2,65-2,69 (t, 2H), 2,70-2,74 (m, 2H), 4,70-4,75 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33-7,51 (m, 7H), 8,10 (d, 1H) ppm.

Preparación 3

9-Metilaminononan-1-ol

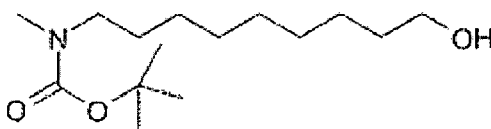


Se añadió metilamina (solución al 33% en etanol, 200 ml) a 9-bromononanol (25 g) y se agitó la solución durante 18 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se retiró el disolvente a vacío. Se disolvió

el sólido incoloro resultante en diclorometano (200 ml), se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 100 ml), agua (100 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que solidificó en reposo, 14,95 g. Se usó dicho compuesto como tal en la preparación 4.

Preparación 4

Éster *tert*-butilico del ácido (9-hidroxinonil)-metilcarbámico

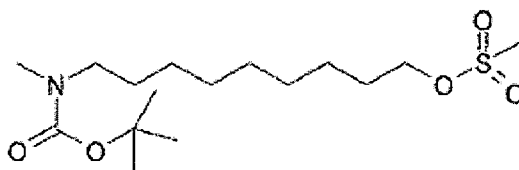


Se suspendió 9-metilaminononan-1-ol (preparación 3, 14,95 g) en una mezcla de diclorometano (250 ml) y trietilamina (17,6 g) y se enfrió en un baño de hielo con agitación. Se añadió anhídrido Boc (18,8 g) en porciones durante 5 minutos y se agitó la reacción en baño de hielo durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Se lavó la reacción con agua (150 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó después (sulfato de sodio) y se concentró a vacío, dando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo, 22,95 g, 97%.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 1,20-1,38 (m, 10H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,60 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,10-3,22 (t, 2H), 3,78-3,83 (t, 2H) ppm.

Preparación 5

Éster 9-(*tert*-butoxicarbonilmetilamino)-nonílico del ácido metanosulfónico



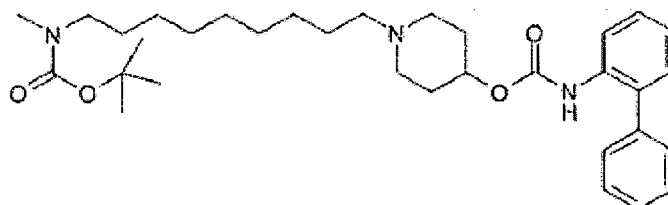
Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (7,2 ml) a una solución

de éster *terc*-butilico del ácido (9-hidroxinonil)-metilcarbámico (preparación 4, 22,95 g) en diclorometano (230 ml) y trietilamina (18 ml) a 5°C, y se agitó la solución viscosa turbia a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se evaporó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo claro, 29,30 g.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 1,20-1,45 (m, 10H), 1,44 (s, 9H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 2H), 4,20-4,24 (t, 2H) ppm.

10 Preparación 6

Éster 1-[9-(*terc*-butoxicarbonilmetilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



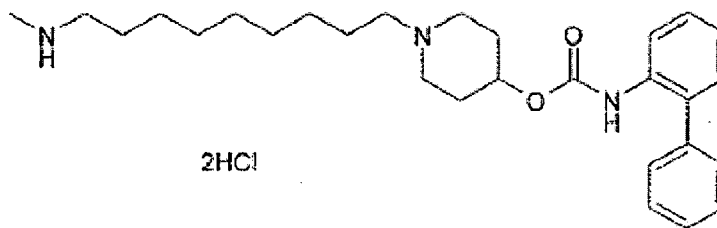
Se agitó clorhidrato de carbamato de 4-piperidinil-*N*-(2-bifenililo) (documento US2006205779, 29,3 g) con carbonato de potasio (46 g) en dimetilformamida (250 ml) durante 0,5 horas. Se añadieron después éster 9-(*terc*-butoxycarbonilmetilamino)-nonílico del ácido metanosulfónico (preparación 5, 27,7 g) y yoduro de potasio (277 mg). Se agitó la mezcla de reacción a 65°C durante 24 horas, se añadió después dimetilformamida adicional (100 ml) para ayudar a agitar a 65°C durante 24 horas adicionales. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo (500 ml cada uno). Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo adicional (200 ml).

Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto (46,46 g) mediante cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal usando acetato de etilo:heptano:amoniac 880 (80:20:0,5, en volumen) como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que cristalizó en reposo, 30 g, 65%.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 1,22-1,38 (m, 12H), 1,44 (s, 9H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,12-2,24 (t, 2H), 2,23-2,30 (t, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,16-3,24 (m, 2H), 4,63-4,78 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,08-7,56 (m, 8H), 8,03-8,15 (d, 1H) ppm,

Preparación 7

Sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



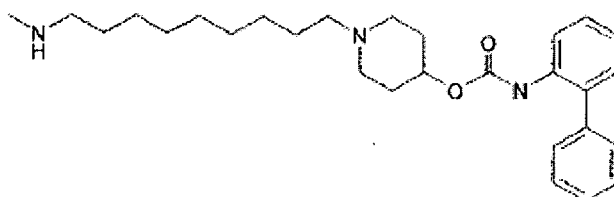
Se agitó éster 1-[9-(*tert*-butoxicarbonilmetilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 6, 18,5 g) en una solución de ácido clorhídrico en dioxano (85 ml, 4 M) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se retiraron el disolvente y ácido en exceso a vacío y se destiló azeotrópicamente el residuo dos veces con diclorometano (100 ml), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 18,0 g.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 1,22-1,38 (m, 10H), 1,54-2,10 (m, 8H), 2,78-2,97 (m, 4H), 3,29-3,42 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,57-4,67

(m, 1H), 4,74 (s a, 1H), 7,30-7,45 (m, 8H), 8,80-8,90 (m, 3H), 10,71-10,87 (m, 1H) ppm.

Preparación 7a

Éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



5

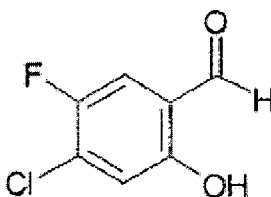
Se disolvió sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 1,355 g, 2,583 mmol) en agua (20 ml) y se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (6 ml, 6 mmol). Se extrajo la suspensión blanca resultante con diclorometano (40 ml) y después con diclorometano:metanol (40 ml, 95:5 en volumen). Se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro que cristalizó en reposo, 96% de rendimiento, 1,116 g.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ= 1,25-1,34 (m, 10H), 1,45-1,51 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,32-2,36 (t, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,71-2,76 (m, 2H), 2,81-2,85 (t, 2H), 4,70-4,75 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,10-7,14 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33-7,50 (m, 6H), 8,08 (d, 1H) ppm,

15

Preparación 8

4-Cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído



20

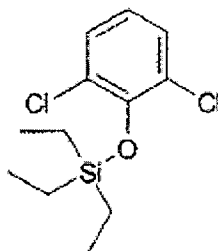
Se añadió hexametilentetramina (210 g, 1,5 mol) a ácido trifluoroacético (3,6 l) en pequeñas porciones y se calentó a reflujo a 78°C la mezcla resultante. Se añadió después gota a gota una solución de 3-cloro-4-fluorofenol (210 g, 1,43 mol) en ácido trifluoroacético (1,4 l) y se agitó la mezcla durante
5 otra hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se vertió el residuo en agua con hielo (2 l) y se agitó durante una noche. Se filtró la mezcla y se disolvió la torta de filtrado en acetato de etilo (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se lavó este residuo bruto con acetato de etilo/éter de petróleo (10:1 en volumen) dando el
10 compuesto del título en forma de un sólido blanco, 56,5 g, 23%.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 7,00-7,01 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,82 (s, 1H) ppm.

CLEM: m/z 172,9 M⁺.

Preparación 9

15 (2,6-Diclorofenoxi)triethylsilano



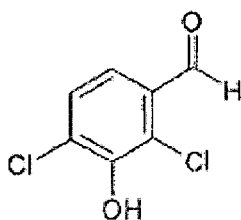
Se disolvió 2,6-diclorofenol (16,3 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml). Se añadieron a esta solución piridina anhidra (16,2 ml, 200 mmol) y clorotriethylsilano (22,7 ml, 135 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante
20 a temperatura ambiente durante 18 horas, y después a 80°C durante 5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml) y se extrajo con

diclorometano (3 x 80 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío, proporcionando el producto bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con heptano, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con 54% de rendimiento, 15 g.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ= 0,83-0,89 (c, 6H), 0,99-1,03 (t, 9H), 6,80-6,84 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H) ppm.

Preparación 10

2,4-Dicloro-3-hidroxibenzaldehído



10

Se añadió lentamente *sec*-butil-litio en ciclohexano (1,4 M, 34,5 ml, 48,3 mmol) a una solución de (2,6-diclorofenoxi)triethylsilano (preparación 7, 12,17 g, 43,89 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -72°C. Cuando se completó la adición, se agitó la reacción a -72°C durante 1 hora. Se añadió después dimetilformamida anhidra (4,42 ml, 57,1 mmol), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de -65°C. Se continuó la agitación a -65°C durante 10 minutos y después a -65°C a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se inactivó la reacción mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico 2 N saturada con cloruro de sodio (100 ml) y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío, proporcionando el producto bruto. La trituración con heptano:diclorometano (10:1 en volumen, 220 ml)

20

proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco con 65% de rendimiento, 5,5 g.

CLEM: m/z 188 M⁺.

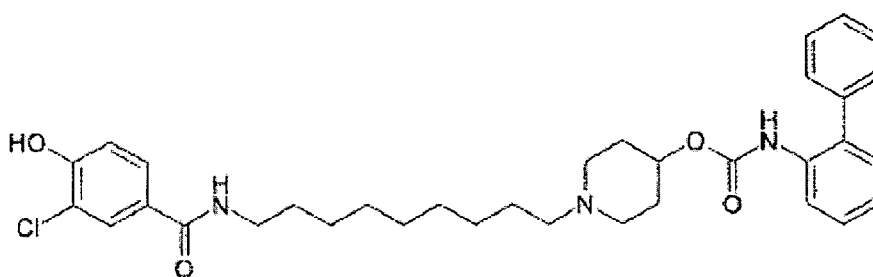
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 10,23 (s, 1H)

5 ppm.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



10

Se añadieron trietilamina (191 µl, 1,37 mmol), ácido 3-cloro-4-hidroxi-benzoico (91,3 mg, 503 µmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (84 mg, 548 µmol) y clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilo (105 mg, 548 µmol) a una solución de sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 200 mg, 457 µmol) en diclorometano (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se lavó la solución transparente resultante con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml), agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó (sulfato de sodio) y se retiró el disolvente a vacío, proporcionando una goma incolora. Se purificó el residuo usando un cartucho de gel de sílice Redisep® eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (99:1:0,1 a 90:10:1 en

15

20

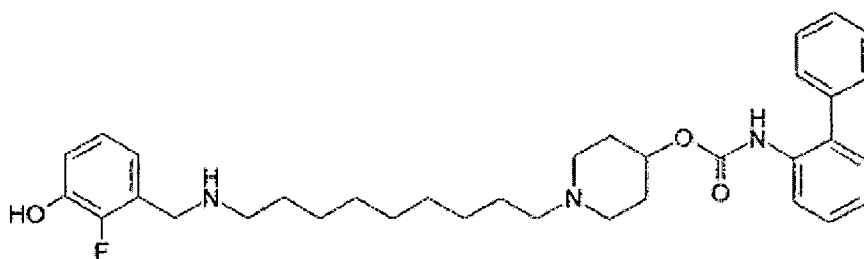
volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 73% de rendimiento, 198 mg.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,27-1,40 (m, 10H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 4H), 2,66-2,76 (m, 2H), 3,31-3,35 (t, 2H), 4,58-4,66 (m, 1H), 6,92 (d, J= 8,19 Hz, 1H), 7,23-7,45 (m, 8H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,60 (dd, J= 8,39, 2,15 Hz, 1H), 7,80 (d, 1H) ppm.

CLEM: m/z 592 [M+H]⁺, 590 M⁻.

Ejemplo 2

10 Éster 1-[9-(2-fluoro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se añadieron 2-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (*Synthesis*, (9), 710-712, 1988; 48,1 mg, 343 μmol), ácido acético (en exceso de 0,02 ml, 343 μmol) y sulfato de sodio (agente secante) a una solución de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 150 mg, 343 μmol) en etanol (5 ml), y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió después triacetoxiborohidruro de sodio (145 mg, 686 μmol) y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con agua (2 ml), se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y diclorometano (10 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (5 ml), se secó (sulfato de sodio) y se retiró el

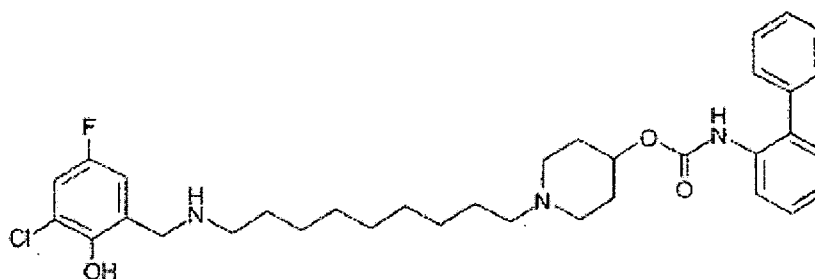
disolvente a vacío, proporcionando una goma incolora. Se purificó el residuo usando un cartucho de gel de sílice Redisep® eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (99:1:0,1 a 95:5:0,5 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora, 47% de
5 rendimiento, 90 mg.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,27-1,36 (m, 10H), 1,45-1,56 (m, 4H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 4H), 2,58-2,71 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,75-6,78 (td, 1H), 6,80-6,85 (td, 1H), 6,91-6,95 (td, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,52-7,56 (m, 1H) ppm.

10 CLEM: m/z 562 [M+H]⁺, 560 M⁻.

Ejemplo 3

Éster 1-[9-(3-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



15 Se preparó el compuesto del título a partir de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 2, 130 mg, 297 μmol) y 3-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (51,8 mg, 297 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 2. La cristalización adicional del producto en metanol proporcionó el compuesto del título en forma
20 de un sólido blanco cristalino, 43% de rendimiento, 77 mg.

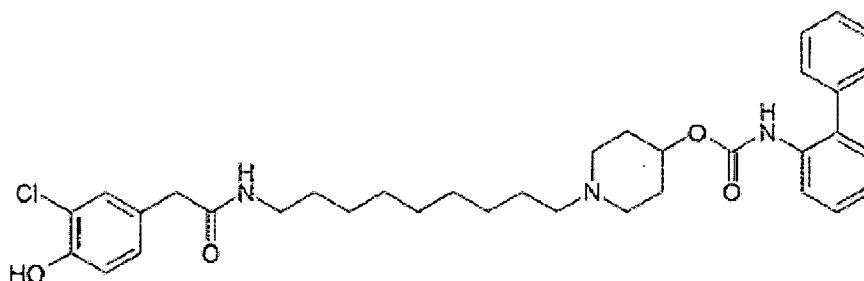
RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,41 (m, 10H), 1,45-1,53 (m,

2H), 1,57-1,67 (m, 4H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 4H), 2,62-2,70 (m, 2H), 2,74-2,78 (t, 2H), 4,00 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,76-6,79 (dd, 1H), 6,99-7,02 (dd, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,52-7,56 (m, 1H) ppm.

CLEM: m/z 596 [M+H]⁺, 594 M⁻.

5 Ejemplo 4

Éster 1-{9-[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetilamino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
10 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 100 mg, 229 μmol) y ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenilacético (46,9 mg, 251 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 1, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 72% de rendimiento, 100 mg.

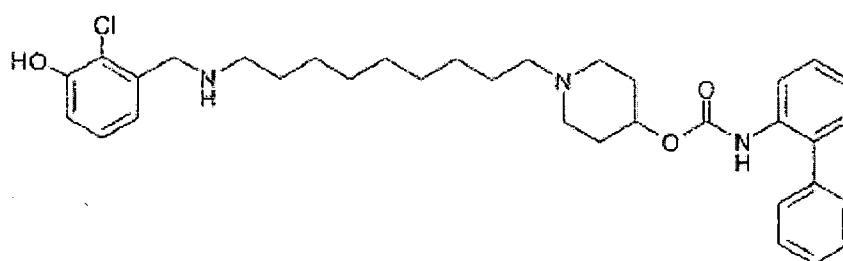
15 RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,27-1,35 (m, 10H), 1,46-1,55 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 4H), 2,66-2,74 (m, 2H), 3,15-3,19 (t, 2H), 3,35 (s, 2H), 4,58-4,66 (m, 1H), 6,82-6,84 (d, 1H), 7,01-7,04 (1H, dd), 7,23-7,45 (m, 9H), 7,52-7,56 (m, 1H) ppm.

CLEM: m/z 606 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 5

Éster 1-[9-(2-cloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido

bifenil-2-ilcarbámico



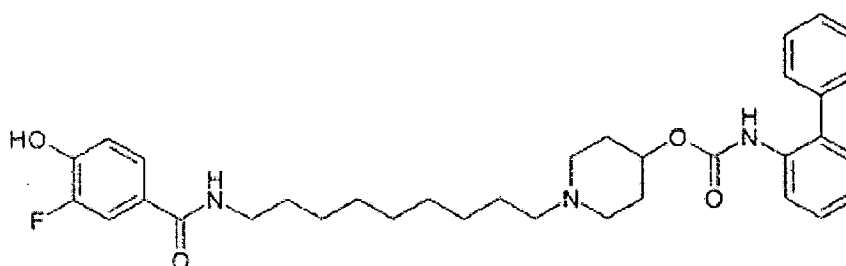
Se preparó el compuesto del título a partir de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 130 mg, 297 μmol) y 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (46,5 mg, 297 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 2, proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro, 39% de rendimiento, 67 mg.

RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 1,26-1,381 (m, 10H), 1,45-1,68 (m, 6H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,23-2,35 (m, 4H), 2,60-2,72 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,85-6,89 (2xd, 2H), 7,08-7,12 (dd, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,52-7,56 (m, 1H) ppm.

CLEM: m/z 578-80 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 576-578 M^- .

Ejemplo 6

Éster 1-[9-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2,

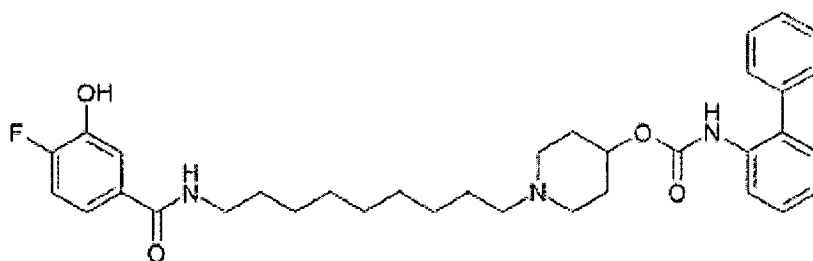
2,20 g, 4,31 mmol) y ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (740 mg, 4,74 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 1, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 51% de rendimiento, 1,26 g.

5 RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,27-1,41 (m, 10H), 1,46-1,54 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 4H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,31-3,35 (t, 2H), 4,58-4,65 (m, 1H), 6,90-6,95 (dd, 1H), 7,23-7,56 (m, 11H) ppm.

CLEM: m/z 576 [M+H]⁺, 574 M⁻.

10 Ejemplo 7

Éster 1-[9-(4-fluoro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 15 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 30,0 mg, 68,6 μmol) y ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (11,8 mg, 75,4 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 1 con agitación durante 5 días. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml), se agitó la mezcla durante 2 horas y se filtró a través de un
 20 cartucho de separación de fases. Se redujo la fase orgánica a vacío y se purificó el material bruto mediante el procedimiento D de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

A

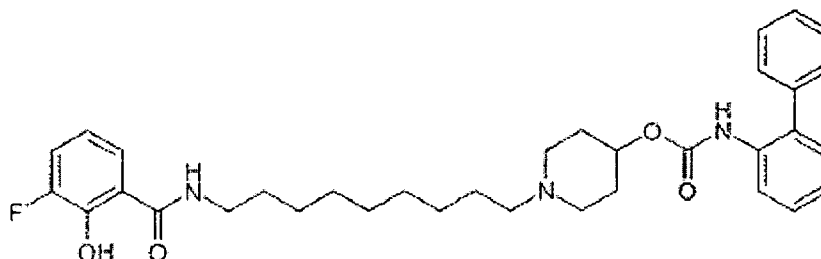
Procedimiento D de CLEM, T_R 2,53 min (100% del área)

ES m/z 576,316 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

Éster 1-[9-(3-fluoro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido

5 bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 30,0 mg, 68,6 μ mol) y ácido 3-fluoro-2-hidroxibenzoico (11,8 mg, 75,4 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 7.

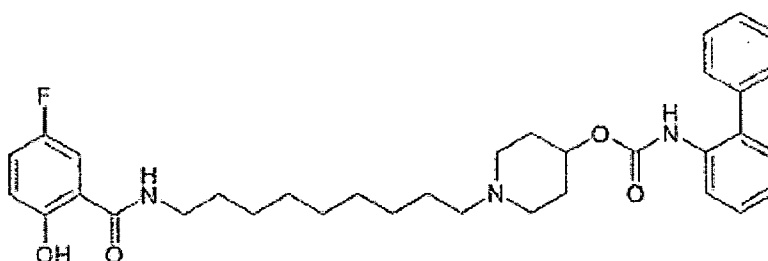
Procedimiento D de CLEM, T_R 2,69 min (100% del área)

ES m/z 576,316 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

Éster 1-[9-(5-fluoro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido

15 bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2,

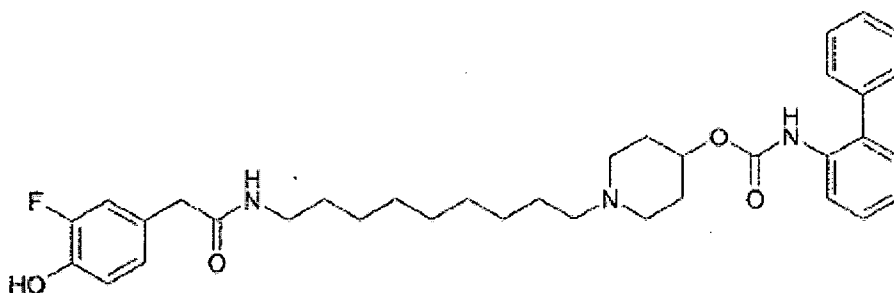
30,0 mg, 68,6 μmol) y ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico (11,8 mg, 75,4 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 7.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,69 min (100% del área)

ES m/z 576,316 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 10

Éster 1-[9-[2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-acetilamino]-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



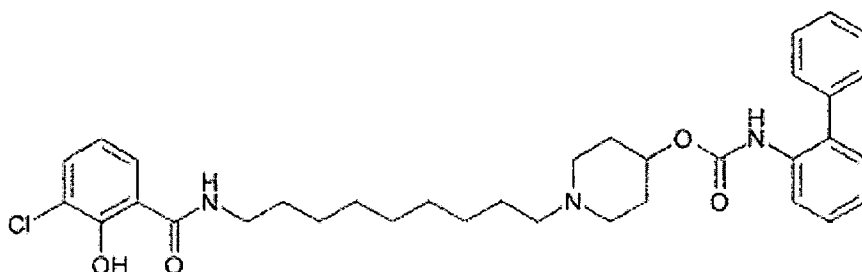
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
10 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 30,0 mg, 68,6 μmol) y ácido 3-fluoro-4-hidroxi-fenilacético (12,8 mg, 75,4 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 7.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,32 min (100% del área)

ES m/z 590,332 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 11

Éster 1-[9-(3-cloro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



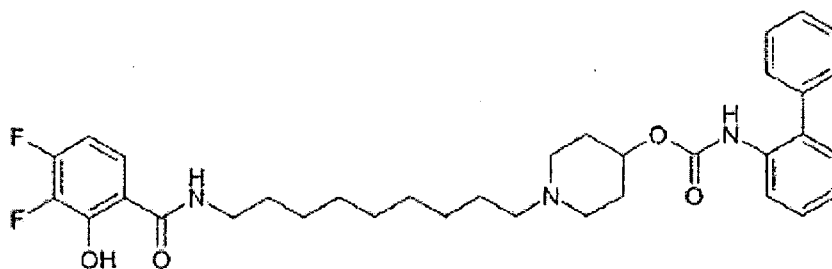
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 30,0 mg, 68,6 μmol) y ácido 3-cloro-2-hidroxibenzoico (13,0 mg, 75,4 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 7.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,68 min (100% del área)

ES m/z 592,28 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

Éster 1-[9-(3,4-difluoro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



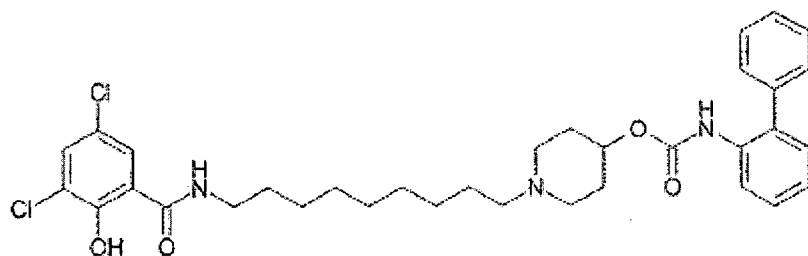
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 30,0 mg, 68,6 μmol) y ácido 3,4-difluoro-2-hidroxibenzoico (13,1 mg, 75,4 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 7.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,61 min (100% del área)

ES m/z 594,307 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

Éster 1-[9-(3,5-dicloro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



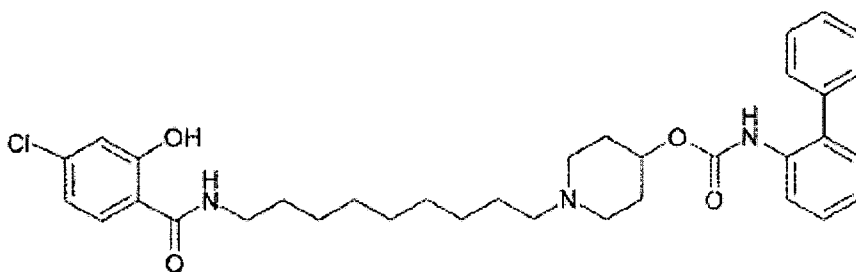
- Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 5 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 30,0 mg, 68,6 μmol) y ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzoico (15,6 mg, 75,4 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 7.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,91 min (100% del área)

ES m/z 626,247 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 14

Éster 1-[9-(4-cloro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



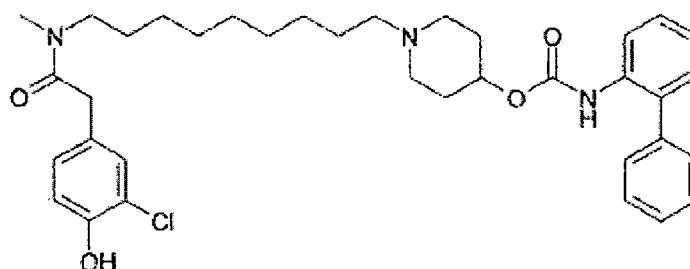
- Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 15 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 45,0 mg, 88 μmol) y ácido 4-cloro-2-hidroxibenzoico (15,2 mg, 88 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 7.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,62 min (100% del área).

ES m/z 592,28 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

Éster 1-(9-{[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



5

Se añadieron trietilamina (9,26 µl, 66 µmol), ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenilacético (8,26 mg, 44 µmol) y hexafluorofosfato de O-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (21,8 mg, 58 µmol) a una solución de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 20,0 mg, 44 µmol) en diclorometano (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo bruto usando un cartucho Isolute® SCX-1 eluyendo con metanol seguido de amoníaco 2 M en metanol. Se evaporaron las fracciones básicas a presión reducida y se purificó el residuo mediante el procedimiento F de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

15

Procedimiento F de CLEM, *T_R* 2,7 min (100% del área).

ES m/z 620,138 [M+H]⁺.

Como alternativa, el compuesto del título se preparó también mediante el siguiente procedimiento:

20

Se añadieron trietilamina (1,63 ml, 11,7 mmol), ácido 3-cloro-4-hidroxi-fenilacético (1,28 g, 6,86 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (210 mg, 1,72 mmol)

y clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (1,32 g, 6,86 mmol) a una solución de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 3,0 g, 5,72 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante
 5 18 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880
 10 (96:4:0,4 a 92:8:0,8 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con 50% de rendimiento, 1,77 g.

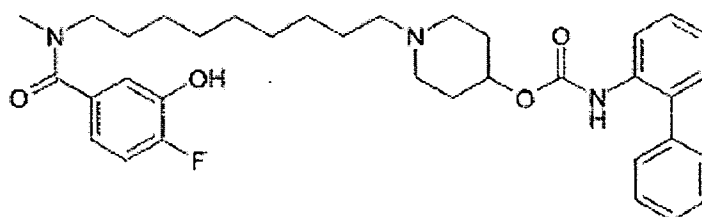
La solubilización de 50 mg del compuesto del título en alcohol isopropílico, acetato de isopropilo o acetato de etilo (1 ml, en caliente), seguido de reposo durante 72 horas a temperatura ambiente y filtración, proporcionaron
 15 el compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

CLEM: ESI IQPA m/z 621 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,17-1,34 (m, 10H), 1,37-1,55 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 4H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,24-2,35 (m, 4H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,90-3,00 (d, 3H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,62-3,65 (d, 2H), 4,57-4,63 (m, 1H),
 20 6,84 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,18-7,44 (m, 9H), 7,56 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 16

Éster 1-{9-[(4-fluoro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



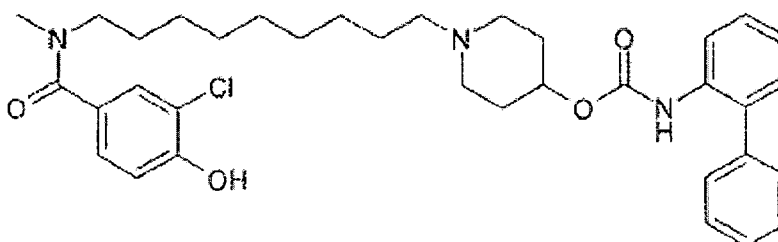
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 20,0 mg, 44 μ mol) y ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (6,91 mg, 44 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 15.

Procedimiento F de CLEM: T_R 2,59 min (100% del área).

ES m/z 590,332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

Éster 1-{9-[(3-cloro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 20,0 mg, 44 μ mol) y ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (7,64 mg, 44 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 15.

Procedimiento F de CLEM, T_R 2,67 min (100% del área).

ES m/z 606,302 $[M+H]^+$.

Como alternativa, el compuesto del título se preparó también mediante el siguiente procedimiento:

Se añadieron ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (1,69 g, 9,30 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (433 mg, 3,54 mmol) y clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (2,04 g, 10,6 mmol) a una solución de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 4,0 g, 8,856 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml).
5 Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (75 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se
10 concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en metanol/agua (100 ml, 20 ml) y se trató con carbonato de potasio (9,8 g, 70,9 mmol) y se calentó a 50°C durante 3 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH 8 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso y se extrajo adicionalmente con
15 acetato de etilo (75 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 a 90:10:1 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma
20 blanca con 25% de rendimiento, 1,1 g.

Se suspendieron 150 mg del compuesto del título en acetonitrilo (4 ml), se calentaron a reflujo y se dejaron enfriar después a temperatura ambiente. Se calentó a 80°C la mezcla de aceite/disolvente resultante hasta que apareció cristalización y se dejó enfriar después a temperatura ambiente. Se recogió el
25 sólido mediante filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de

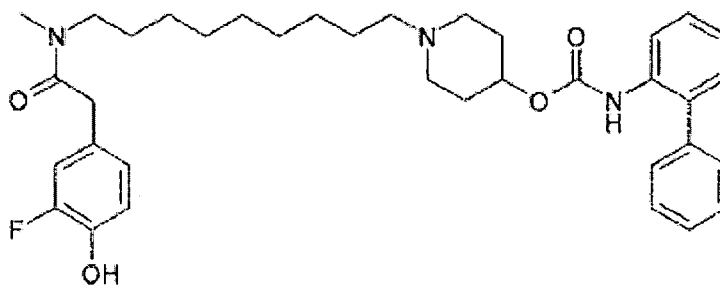
un sólido blanco cristalino, 102 mg.

CLEM: ESI IQPA m/z 606 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ= 1,11-1,23 (m, 10H), 1,30-1,44 (m, 4H),
1,46-1,54 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H),
5 2,51-2,58 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,15-3,19 (m, 2H), 4,37-4,45 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24-7,42 (m, 9H), 8,54 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 18

Éster 1-(9-{[2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



10

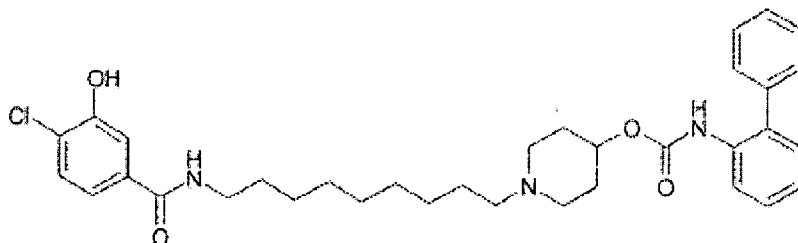
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico
(preparación 7, 20,0 mg, 44 μmol) y ácido 3-fluoro-4-hidroxi-fenilacético (8,29
mg, 49 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo
15 15.

Procedimiento F de CLEM, T_R 2,6 min (100% del área)

ES m/z 604, 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

Éster 1-[9-(4-cloro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
20 bifeníl-2-ilcarbámico



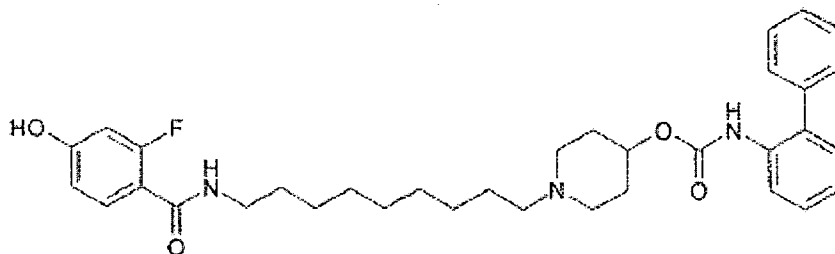
Se añadió clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (69,6 mg, 0,363 mmol) a una solución de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 159 mg, 0,363 mmol), ácido 4-cloro-3-hidroxibenzoico (56,4 mg, 0,327 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (55,6 mg, 0,363 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (1 ml), y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre diclorometano (40 ml) y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano adicional (40 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), se retiró el disolvente a vacío y se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 880 98:2:0,2 a 90:10:1 (en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con 63% de rendimiento, 135 mg.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,41 (m, 10H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 4H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 4H), 2,63-2,72 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 2H), 4,58-4,64 (m, 1H), 7,18-7,44 (m, 11H), 7,56 (d, J= 7,80 Hz, 1H) ppm.

CLEM: ESI IQPA m/z 592 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

Éster 1-[9-(2-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



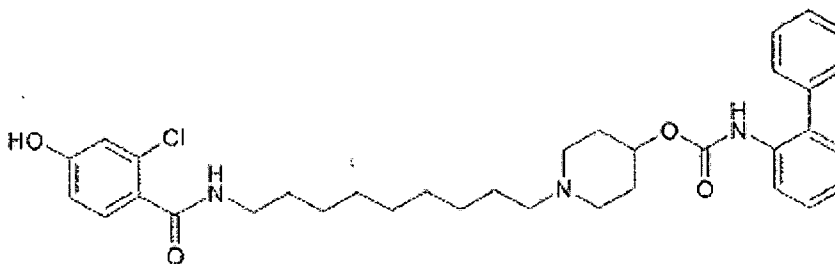
- Se preparó el compuesto del título a partir de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 159 mg, 0,363 mmol) y ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (51,0 mg, 0,327 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 19, en forma de un vidrio incoloro con 70% de rendimiento, 147 mg.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,41 (m, 10H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 4H), 2,63-2,72 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 4,58-4,64 (m, 1H), 6,52-6,55 (m, 1H), 6,63-6,66 (m, 1H), 7,24-7,44 (m, 8H), 7,56 (d, J= 7,80 Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H) ppm.

CLEM: ESI IQPA m/z 576 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

- 15 Éster 1-[9-(2-cloro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de éster 1-(9-aminononil)-

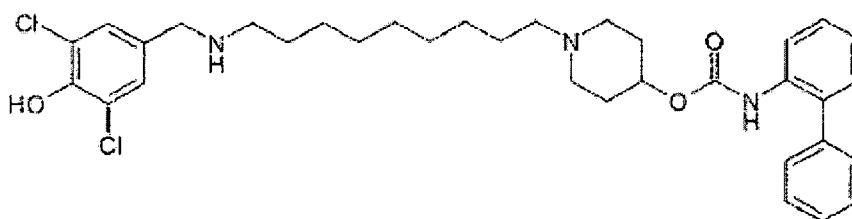
piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 159 mg, 0,363 mmol) y ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico hidratado (62,3 mg, 0,327 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 19, en forma de un vidrio incoloro, 75% de rendimiento, 162 mg.

5 RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,27-1,44 (m, 10H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 2H), 3,30-3,31 (m, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 7,23-7,44 (m, 9H), 7,54-7,56 (m, 1H) ppm,

CLEM: ES m/z 592 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 22

Éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se disolvieron éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-
 15 ilcarbámico (preparación 2, 0,5 g) y 3,5-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (0,187 g) en diclorometano (9 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (una gota), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio en tres porciones de 100 mg cada una, separadas aproximadamente por 20 minutos. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 21 horas
 20 y se repartió después entre diclorometano (20 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a



vacío, dando un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoniac 880 96:4:0,5 a 90:10:0,5 (en volumen) como eluyente, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 312 mg.

- 5 RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ= 1,24-1,70 (m, 14H), 1,83-1,94 (m, 2H), 2,24-2,38 (m, 4H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 2,81-2,86 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,60-4,64 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,52-7,60 (d, 1H) ppm.

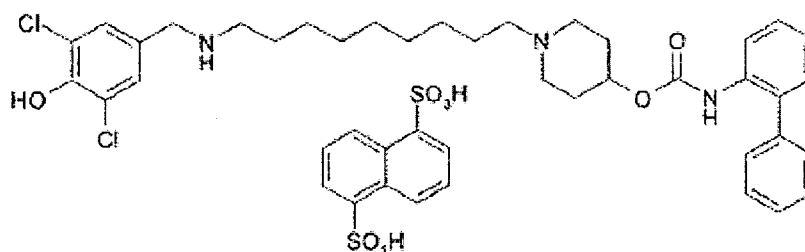
- 10 Como alternativa, se aisló también el compuesto del título mediante el siguiente procedimiento:

Se calentó una solución del compuesto del título (306 mg) en metanol (5 ml) dando una solución transparente y se dejó enfriar después a temperatura ambiente. Se filtró el sólido resultante y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino, 190 mg.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d) δ= 1,15-1,28 (m, 10H), 1,32-1,47 (m, 6H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 2H), 2,54-2,60 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,39-4,47 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,25-7,43 (m, 9H), 8,60 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 22a

- 20 Sal naftaleno-1,5-disulfonato de éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico

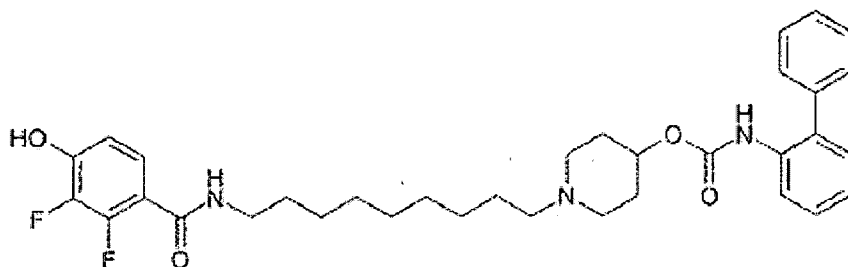


Se calentó éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico de ácido bifenil-2-ilcarbámico (ejemplo 22, 306 mg) en metanol (3 ml) dando una solución transparente, seguido de la adición de una solución de ácido naftaleno-1,5-disulfónico (180 mg) en metanol (1 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se filtró el sólido resultante y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino, 412 mg.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d) δ = 1,13-1,25 (m, 10H), 1,48-1,58 (m, 4H), 1,73-2,03 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 6H), 3,27-3,50 (m, 4H), 4,03-4,08 (t, 2H), 4,72-4,77 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 11H), 7,54 (m, 2H), 7,93-7,95 (d, 2H), 8,54-8,61 (s, 2H), 8,86-8,88 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 23

Éster 1-[9-(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



15

Se añadieron trietilamina (28,7 μ l, 206 μ mol), ácido 2,3-difluoro-4-hidroxibenzoico (12,5 mg, 72 μ mol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (12,6 mg, 82,3 μ mol) y clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (15,8 mg, 82,3 μ mol) a una solución de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μ mol) en diclorometano (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 18

20

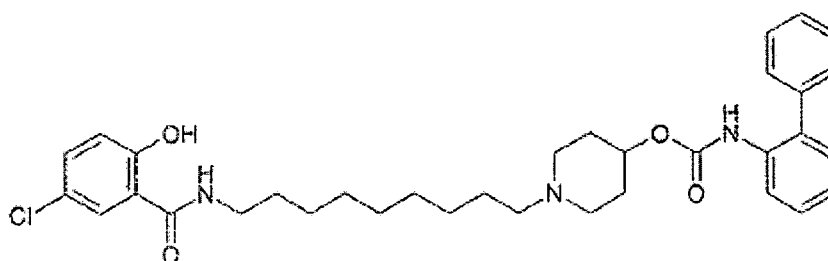
horas. Se diluyó la solución transparente resultante con diclorometano (5 ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Se separó la solución bifásica resultante usando un cartucho de separación de fases y se concentró la fase orgánica dando una espuma blanca. Se purificó el residuo mediante el procedimiento D de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,61 min (100% del área).

ES m/z 594,307 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

10 Éster 1-[9-(2-hidroxi-5-cloro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



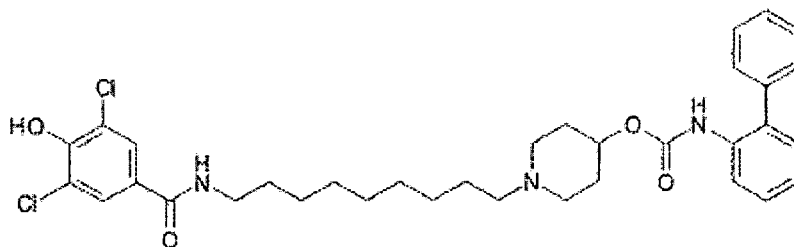
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μ mol) y ácido 5-clorosalicílico (12,4 mg, 72 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 23, proporcionando el producto bruto en forma de una goma naranja. Se purificó el residuo mediante el procedimiento D de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento D de CLEM, T_R 2,87 min (100% del área).

20 ES m/z 590,286 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

Éster 1-[9-(4-hidroxi-3,5-dicloro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido

bifenil-2-ilcarbámico

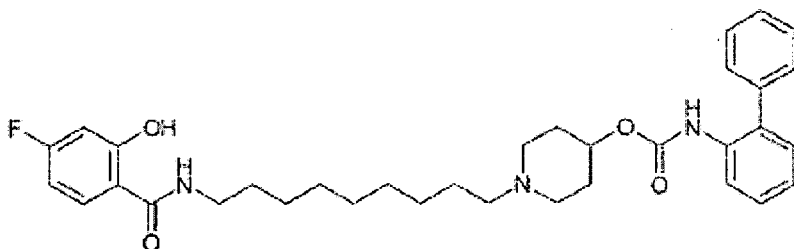
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2,
 5 35 mg, 68,5 μmol) y ácido 4-hidroxi-3,5-diclorobenzoico (14,9 mg, 72 μmol)
 usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 23,
 proporcionando el producto bruto en forma de una espuma blanca. Se purificó
 el residuo mediante el procedimiento D de HPLC, proporcionando el compuesto
 del título.

10 Procedimiento D de CLEM, T_R 2,68 min (100% del área).

ES m/z 626,47 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

Éster 1-[9-(2-hidroxi-4-fluorobenzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
bifenil-2-ilcarbámico



15

Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2,
 35 mg, 68,5 μmol) y ácido 2-hidroxi-4-fluorobenzoico (10,7 mg, 72 μmol)

82

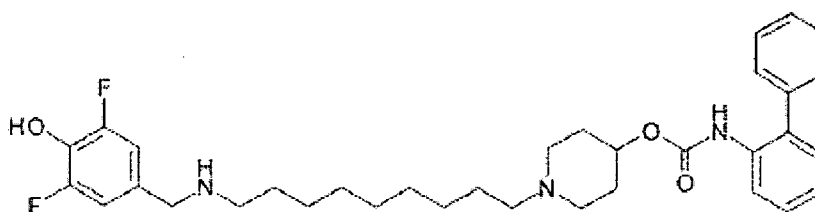
usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 23, proporcionando el producto bruto en forma de una goma incolora. Se purificó el residuo mediante el procedimiento D de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

5 Procedimiento D de HPLC, T_R 2,82 min (100% del área).

ES m/z 576,316 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

Éster 1-[9-(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



10

Se añadieron 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (10,8 mg, 68,5 μ mol), ácido acético (en exceso de 4 μ l, 68,5 μ mol) y sulfato de sodio a una solución de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μ mol) y trietilamina (9,5 μ l, 15 68,5 μ mol) en etanol (1 ml), y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió después cianoborohidruro de sodio (8,6 mg, 137 μ mol) y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se disolvió el residuo con diclorometano (3 ml) y solución de hidrogenocarbonato de sodio (3 20 ml). Se agitó vigorosamente la solución bifásica resultante durante 10 minutos, se separó después usando un cartucho de separación de fases y se concentró la fase orgánica a vacío, proporcionando una goma amarilla. Se purificó el

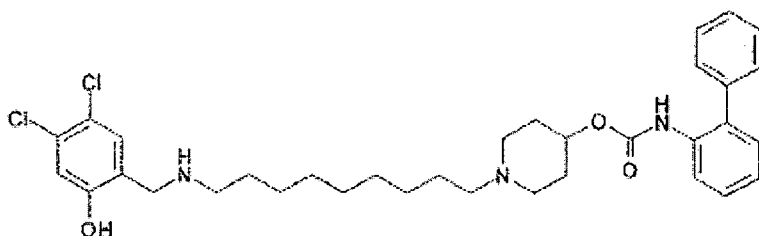
residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,42 min (100% del área).

ES m/z 580,327 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 28

Éster 1-[9-(2-hidroxi-4,5-dicloro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 10 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 2,
 35 mg, 68,5 μ mol) y 2-hidroxi-4,5-diclorobenzaldehído (13,1 mg, 68,5 μ mol)
 usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27,
 proporcionando el producto bruto en forma de una goma arilla. Se purificó el
 residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto
 15 del título.

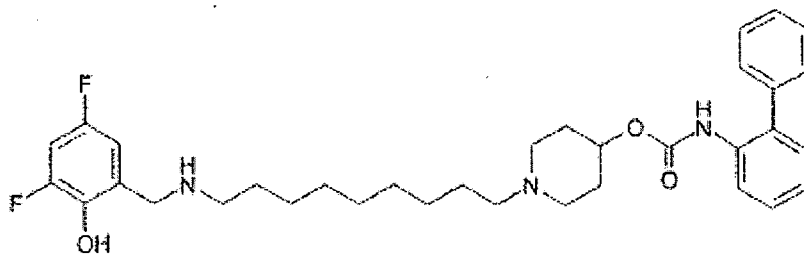
Procedimiento A de CLEM, T_R 2,34 min (100% del área).

ES m/z 612,268 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

Éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-difluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
 20 bifeníl-2-ilcarbámico

f3



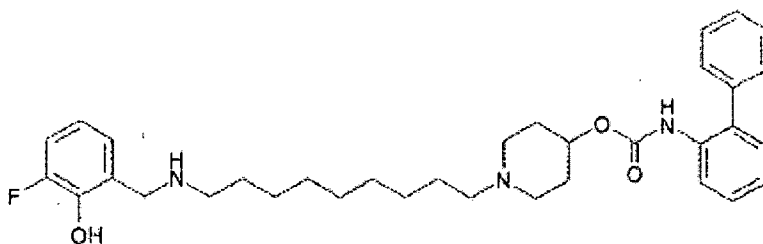
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μmol) y 3,5-difluorosalicilaldehído (10,8 mg, 68,5 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla. Se purificó el residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,28 min (100% del área).

ES m/z 580,327 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 30

Éster 1-[9-(2-hidroxi-3-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μmol) y 2-hidroxi-3-fluorobenzaldehído (9,6 mg, 68,5 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla. Se purificó el residuo mediante

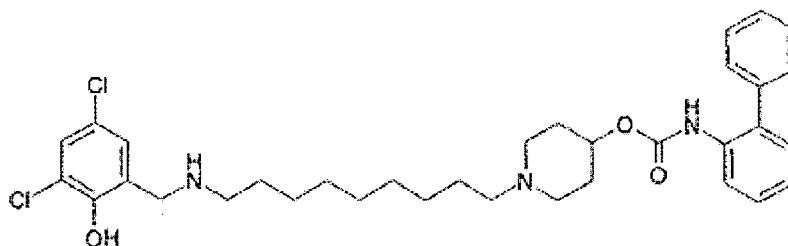
el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,19 min (100% del área).

ES m/z 562,337 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

- 5 Éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-dicloro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



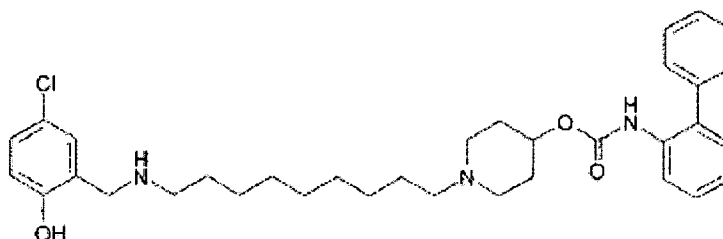
- Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μ mol) y 3,5-diclorosalicilaldehído (13,1 mg, 68,5 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla. Se purificó el residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,28 min (100% del área).

- 15 ES m/z 612,268 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

- Éster 1-[9-(5-cloro-2-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



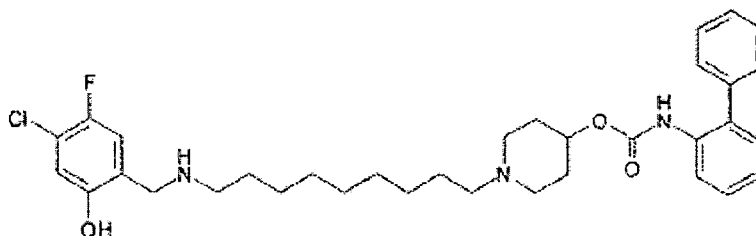
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μmol) y 2-hidroxí-5-clorobenzaldehído (10,7 mg, 68,5 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla. Se purificó el residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,51 min (100% del área).

ES m/z 578,307 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 33

Éster 1-[9-(2-hidroxí-4-cloro-5-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



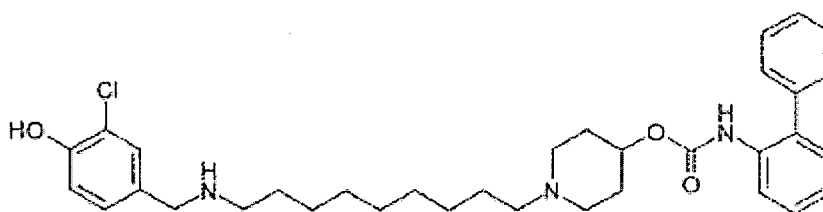
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μmol) y 2-hidroxí-4-cloro-5-fluorobenzaldehído (preparación 8, 12,0 mg, 68,5 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla. Se purificó el residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,34 min (100% del área).

ES m/z 596,298 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

Éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



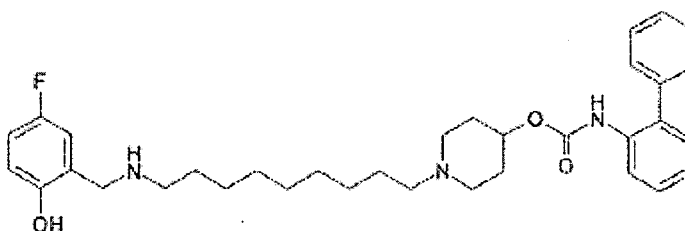
- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 35 mg, 68,5 μmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (10,7 mg, 68,5 μmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla. Se purificó el
- 10 residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de HPLC, T_R 2,20 min (100% del área).

ES m/z 578,307 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

- 15 Éster 1-[9-(2-hidroxi-5-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2,

35 mg, 68,5 μ mol) y 2-hidroxi-5-fluorobenzaldehído (9,6 mg, 68,5 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla. Se purificó el residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

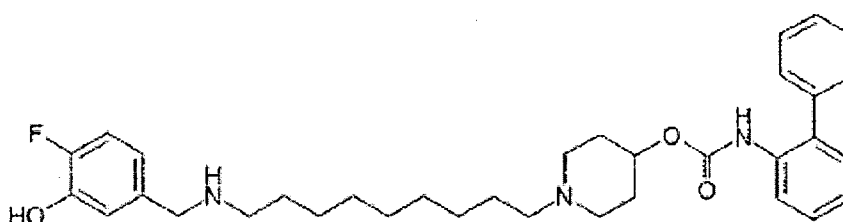
5 Procedimiento A de CLEM, T_R 2,27 min (100% del área).

ES m/z 562,337 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

Éster 1-[9-(3-hidroxi-4-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
bifenil-2-ilcarbámico

10



15

Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 100 mg, 196 μ mol) y 3-hidroxi-4-fluorobenzaldehído (27,4 mg, 196 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27, proporcionando el producto bruto en forma de una goma amarilla (110 mg). Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5 a 90:10:1,0 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora, 68% de rendimiento, 75 mg.

20

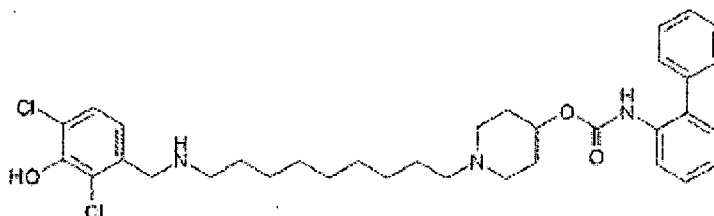
RMN- 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 1,27-1,34 (m, 10H), 1,46-1,55 (m, 4H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 4H), 2,58-2,62 (t, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,56-4,62 (m, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 6,85-6,88

(dd, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,53-7,57 (m, 1H) ppm.

CLEM: ESI IQPA m/z 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

Éster 1-[9-(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
5 bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2,
100 mg, 196 µmol) y 3-hidroxi-2,4-diclorobenzaldehído (37,4 mg, 196 µmol)
10 usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 27,
proporcionando el producto bruto en forma de una espuma blanquecina (127
mg). Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de gel de sílice
eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoniaco 0,88 (95:5:0,5 a 85:15:1,5 en
volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma
15 naranja, 76% de rendimiento, 91 mg.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 1,26-1,40 (m, 10H), 1,47-1,54 (m,
2H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 4H), 2,74-2,78 (m,
2H), 2,82-2,84 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,60-4,64 (m, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 7,17-
7,19 (d, 1H), 7,22-7,48 (m, 8H), 7,56-7,60 (m, 1H).

20 CLEM: ESI IQPA 612 [M+H]⁺, 610 [M⁻].

Como alternativa, se preparó el compuesto del título mediante el
siguiente procedimiento:

Se disolvió éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 2a, 3,11 g, 7,116 mmol) en etanol (60 ml), a lo que se añadió 3-hidroxi-2,4-diclorobenzaldehído (2,04 g, 10,7 mmol) seguido de tetraisopropóxido de titanio (4,17 ml, 14,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se enfrió después a 0°C y se añadió en porciones borohidruro de sodio (808 mg, 21,3 mmol) durante 30 minutos. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se inactivó la reacción mediante la adición gota a gota de agua (10 ml) y se dejó reposar durante 18 horas a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla entre diclorometano (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml), salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5 a 90:10:1 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con 46% de rendimiento, 1,99 g.

Se disolvieron 70 mg del compuesto del título en metanol caliente (5 ml), se dejaron enfriar después lentamente a temperatura ambiente y se dejaron reposar durante 18 horas. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino, 50 mg.

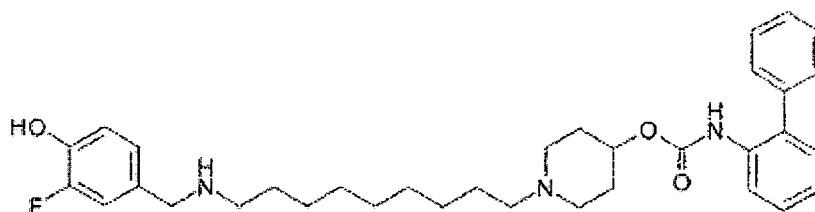
CLEM: ESI IQPA m/z 612 [M+H]⁺, 610 [M⁻].

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,40 (m, 10H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 2H), 2,38-2,42 (m, 4H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,82-2,84 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,60-4,64 (m, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 7,17-

7,19 (d, 1H), 7,22-7,48 (m, 8H), 7,56-7,60 (m, 1H) ppm.

Ejemplo 38

Éster 1-[9-(4-hidroxi-3-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



5

Se preparó el compuesto del título a partir de la sal clorhidrato de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 2, 100 mg, 196 μ mol) y 4-hidroxi-3-fluorobenzaldehído (27,4 mg, 196 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 37, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma incolora con 68% de rendimiento, 75 mg.

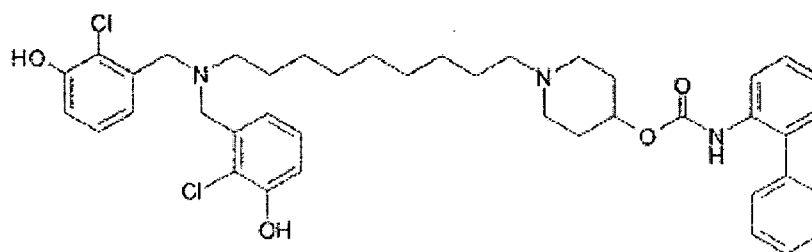
RMN- 1 H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 1,21-1,36 (m, 10H), 1,44-1,55 (m, 4H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 4H), 2,57-2,68 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,89-6,93 (m, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,23-7,42 (m, 8H), 7,53-7,58 (m, 1H) ppm.

15

CLEM: ESI IQPA m/z 562 $[M+H]^+$, 584 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 39

Éster 1-[9-[bis-(2-cloro-3-hidroxibencil)amino]-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



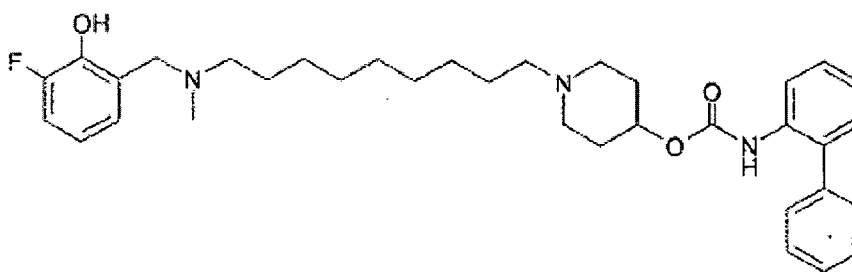
Se preparó el compuesto del título a partir de éster 1-(9-aminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 2, 130 mg, 297 μmol) y 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído (46,5 mg, 297 μmol) usando el mismo
5 procedimiento que se describe en el ejemplo 2, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 15% de rendimiento, 32 mg.

RMN- ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 1,16-1,32 (m, 10H), 1,45-1,55 (m, 4H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 2H), 2,24-2,37 (m, 4H), 2,45-2,48 (t, 2H), 2,63-2,74 (m, 2H), 3,67 (s, 4H), 4,57-4,64 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 2H), 7,02-7,07
10 (m, 4H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,53-7,57 (m, 1H) ppm.

CLEM: m/z 718-720 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 716-717 M^- .

Ejemplo 40

Éster 1-{9-[(3-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



15

Se disolvió la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,0 mg, 89 μmol) en etanol (0,5 ml) y se añadió a un recipiente de reacción que contenía 3-fluoro-2-

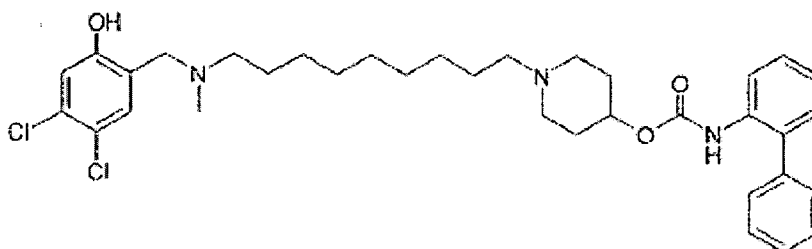
hidroxibenzaldehído (12,5 mg, 89 μ mol). Se añadieron después a la mezcla de reacción ácido acético (5,1 μ l, 90 μ mol) y sulfato de sodio (agente secante) y se dejó agitar la mezcla de reacción resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió después tri(acetoxi)borohidruro de sodio (38 mg, 178 μ mol) en etanol (0,5 ml) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió tri(acetoxiborohidruro) de sodio adicional (19 mg, 89 μ mol) y se agitó la reacción durante 24 horas adicionales. Se retiraron los disolventes a vacío y se repartió el residuo entre diclorometano (2 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano adicional (1 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío y se purificó el residuo mediante el procedimiento A de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,28 min (100% del área).

ES m/z 576 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 41

Éster 1-{9-[(4,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,0 mg, 89 μ mol) y 4,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído (17,0 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo

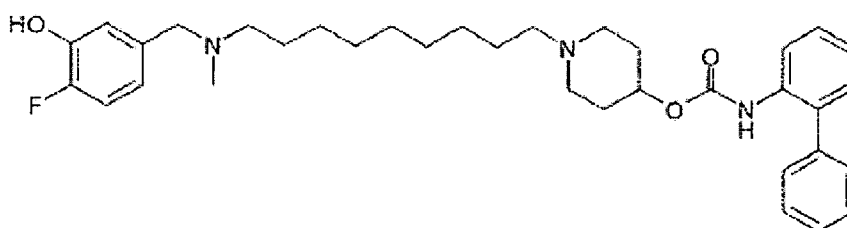
40.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,27 min (100% del área).

ES m/z 626 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

- 5 Éster 1-{9-[(4-fluoro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



- Se disolvió la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico de ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 150 mg, 0,332 mmol) en diclorometano (3 ml). Se añadió a esto 4-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 677; 51,5 mg, 0,365 mmol), ácido acético (19,0 μ l, 0,332 mmol) y tri(acetoxi)borohidruro de sodio (141 mg, 0,664 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se inactivó la reacción con una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (5 ml) y se repartió después entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (20 ml), se secó (sulfato de sodio) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 a 90:10:1 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con 28% de rendimiento, 53 mg.

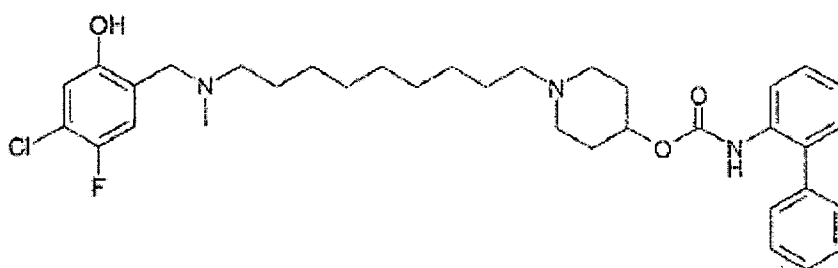
CLEM: ES m/z 576 $[M+H]^+$.

RMN- 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 1,27-1,34 (m, 10H), 1,46-1,55 (m,

4H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,25-2,39 (m, 6H), 2,63-2,71 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 4,57-4,63 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 43

5 Éster 1-{9-[(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



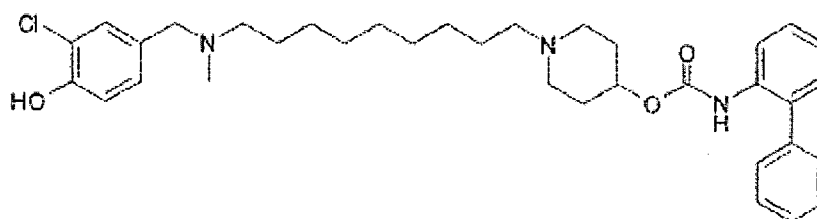
Se disolvió la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 200 mg, 0,443 mmol) en dicloroetano (5 ml). Se añadió a esto 4-cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (preparación 8, 73,7 mg, 0,422 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tri(acetoxi)borohidruro de sodio (125 mg, 0,591 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. Se inactivó la reacción mediante la adición gota a gota de agua (1 ml) y se retiró el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre diclorometano (20 ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 ml), se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se concentró después a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (100:0:0 a 95:5:0,5 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con 45% de rendimiento, 121 mg.

CLEM: ESI m/z 610 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,28-1,35 (m, 10H), 1,48-1,68 (m, 6H), 1,82-1,89 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,32-2,40 (m, 4H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,67-2,74 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,59-4,65 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,56 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 44

Éster 1-{9-[(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



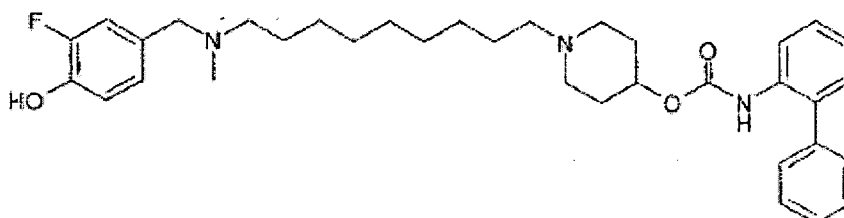
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 150 mg, 0,332 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (57,2 mg, 0,365 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 42, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con 72% de rendimiento, 142 mg.

CLEM: ESI m/z 592 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,33 (m, 10H), 1,46-1,55 (m, 4H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,24-2,39 (m, 6H), 2,62-2,71 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,23-7,44 (m, 9H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 45

Éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del

ácido bifeníl-2-ilcarbámico

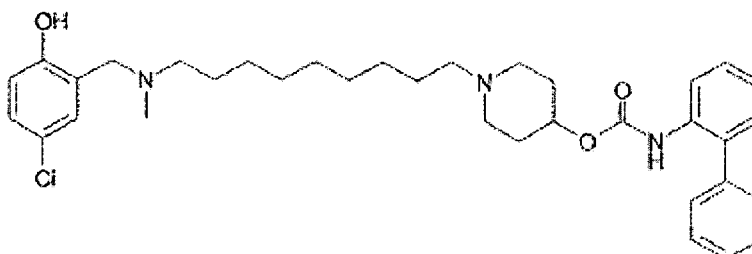
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico
 5 (preparación 7, 150 mg, 0,332 mmol) y 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (51,1
 mg, 0,365 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el
 ejemplo 42, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma
 blanca con 19% de rendimiento, 37 mg.

CLEM: ESI m/z 576 [M+H]⁺.

10 RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,34 (m, 10H), 1,47-1,56 (m,
 4H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,25-2,40 (m, 6H), 2,63-
 2,72 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 4,57-4,65 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,02 (d, 1H),
 7,23-7,44 (m, 8H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 46

15 Éster 1-{9-[(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del
ácido bifeníl-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico

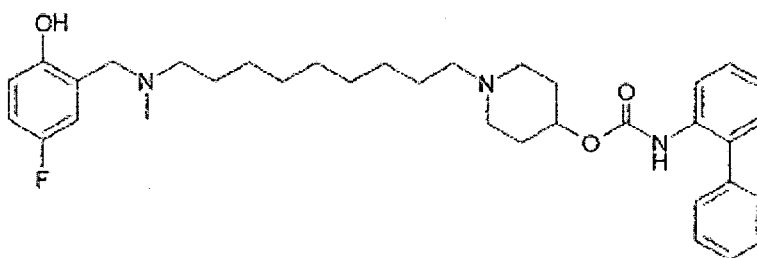
(preparación 7, 40,0 mg, 89 μ mol) y 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (13,9 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 40.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,43 min (100% del área).

ES m/z 592 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 47

Éster 1-{9-[(5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



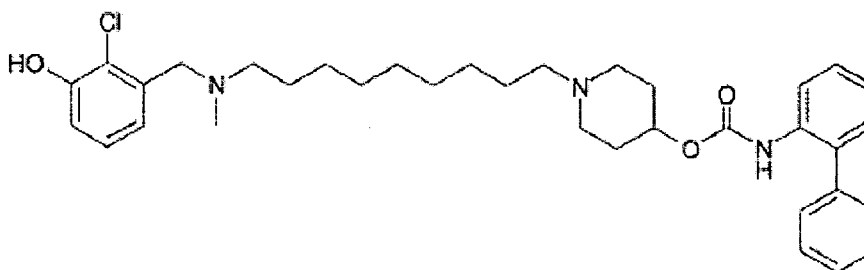
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
10 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico
(preparación 7, 40,0 mg, 89 μ mol) y 5-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (12,5 mg,
89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 40.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,27 min (100% del área).

ES m/z 576 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 48

Éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se disolvió éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico (preparación 7a, 1,116 g, 2,583 mmol) en dicloroetano (25 ml) y se añadió a esto 2-cloro-3-hidroxibenzaldehído. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la adición de tri(acetoxi)borohidruro de sodio (733 mg, 3,46 mmol). Se agitó después la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se inactivó la reacción mediante la adición de agua (2 ml) y se retiraron los disolventes a vacío. Se repartió el residuo entre diclorometano:metanol (50 ml, 95:5 en volumen) y agua (20 ml). Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (97:3:0,3 a 94:6:0,6 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un vidrio incoloro con 77% de rendimiento, 1,12 g.

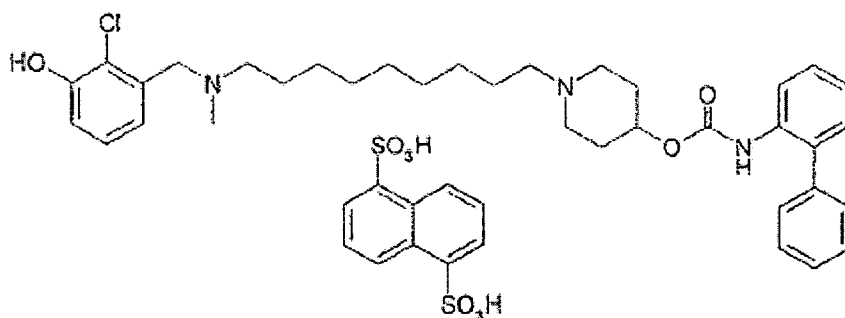
CLEM: ESI m/z 592 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,35 (m, 10H), 1,45-1,66 (m, 6H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,24-2,34 (m, 4H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 4,57-4,63 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,22-7,44 (m, 8H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 48a

Sal naftaleno-1,5-disulfonato de éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico

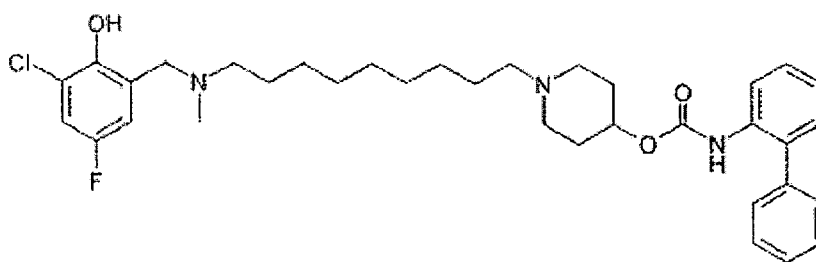
91



Se disolvió éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (ejemplo 48, 87 mg, 0,15 mmol) en metanol (5 ml), al que se añadió ácido naftaleno-1,5-disulfónico (42,4 mg, 0,15 mmol). Se dejó agitar la mezcla durante 2,5 horas y se redujo el disolvente a vacío, dando como resultado un precipitado blanco que se recogió por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco con 78% de rendimiento, 101 mg.

Ejemplo 49

10 Éster 1-{9-[(3-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



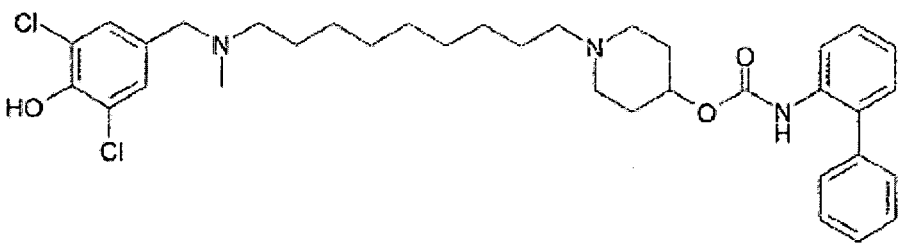
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,0 mg, 89 μ mol) y 3-cloro-4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (15,5 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 40.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,37 (100% del área).

ES m/z 610 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

Éster 1-{9-[(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



5 Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 150 mg, 0,332 mml) y 3,5-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (69,7 mg, 0,365 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el
10 ejemplo 42, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con 44% de rendimiento, 91 mg.

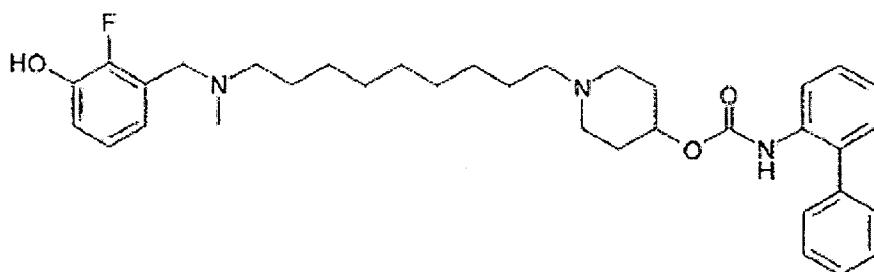
RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,23-1,34 (m, 10H), 1,45-1,56 (m, 4H), 1,64-1,75 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 6H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,62-4,69 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,23-7,44 (m, 8H),
15 7,55 (d, 1H) ppm.

CLEM: ESI m/z 624 [M-H]⁻.

Ejemplo 51

Éster 1-{9-[(2-fluoro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico

92



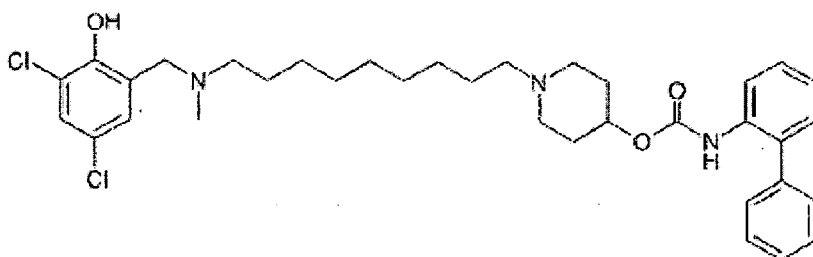
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 200 mg, 0,443 mmol) y 2-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29(10), 1982-8; 59,1 mg, 0,422 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 43. Se purificó el producto bruto usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 95:5:0,5 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con 61% de rendimiento, 156 mg.

CLEM: ESI m/z 576 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,27-1,33 (m, 10H), 1,46-1,66 (m, 6H), 1,81-1,87 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,24-2,34 (m, 4H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,56-4,63 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,22-7,44 (m, 8H), 7,56 (d, 1H), ppm.

Ejemplo 52

Éster 1-{9-[(3,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



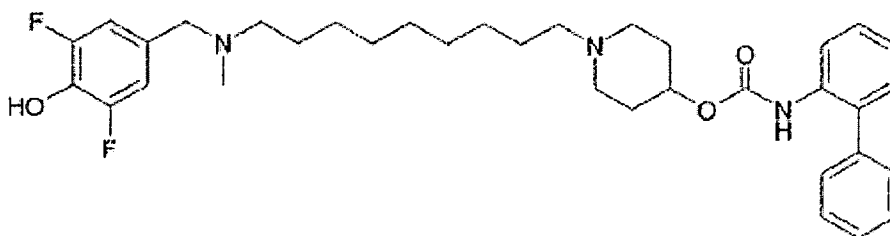
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,0 mg, 89 μ mol) y 3,5-dicloro-2-hidroxibenzaldehído (17,0 mg 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 40.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,34 (100% del área).

ES m/z 626 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

Éster 1-{9-[(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



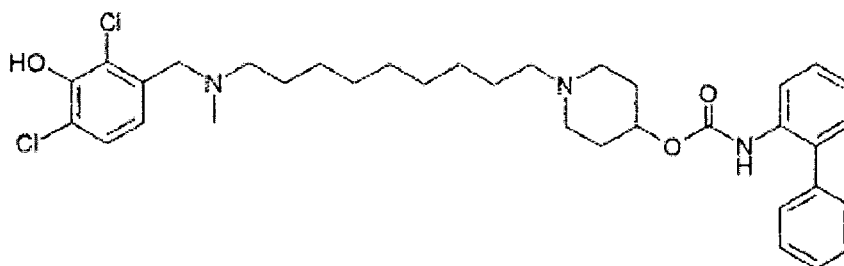
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 150 mg, 0,332 mmol) y 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (57,5 mg, 0,365 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 42, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con 41% de rendimiento, 80 mg.

CLEM: ESI m/z 592 $[M-H]^-$.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,25-1,34 (m, 10H), 1,46-1,56 (m, 4H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,35-2,46 (m, 6H), 2,68-2,77 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,60-4,66 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,22-7,44 (m, 8H), 7,55 (d, 1H) ppm.

5 Ejemplo 54

Éster 1-{9-[(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



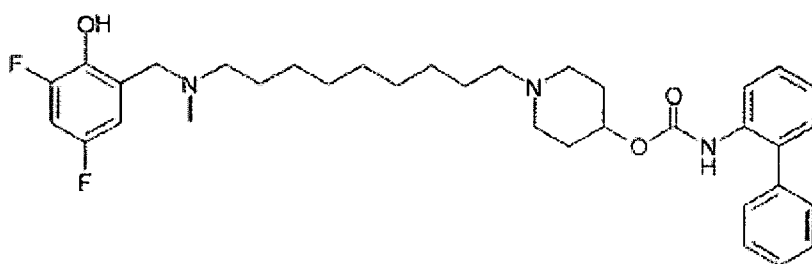
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 10 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico
 (preparación 7, 200 mg, 0,443 mmol) y 2,4-dicloro-3-hidroxibenzaldehído
 (preparación 10, 80,6 mg, 0,422 mmol) usando el mismo procedimiento que se
 describe en el ejemplo 43. Se purificó el producto bruto usando cromatografía
 en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco
 15 0,88 (100:0:0 a 95:0:0,5 en volumen), proporcionando el compuesto del título
 en forma de un aceite incoloro con 63% de rendimiento, 176 mg.

CLEM: ESI m/z 626 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,26-1,34 (m, 10H), 1,46-1,59 (m, 4H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,39-2,43 (m, 4H), 2,53-
 20 2,57 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,60-4,66 (m, 1H), 6,77 (d, 1H),
 7,18 (d, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 55

Éster 1-{9-[(3,5-difluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



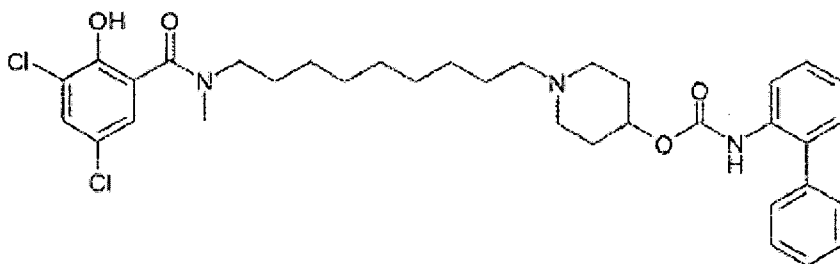
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster
 5 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico
 (preparación 7, 40,0 mg, 89 μ mol) y 3,5-difluoro-2-hidroxibenzaldehído (14,1
 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo
 40.

Procedimiento A de CLEM, T_R 2,19 min (100% del área).

10 ES m/z 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

Éster 1-{9-[(3,5-dicloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



15 Se disolvió la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-
 ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) en
 dimetilformamida (0,5 ml) y se añadió a un recipiente de reacción que contenía
 ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzoico (18,4 mg, 89 μ mol). Se añadieron después

OK

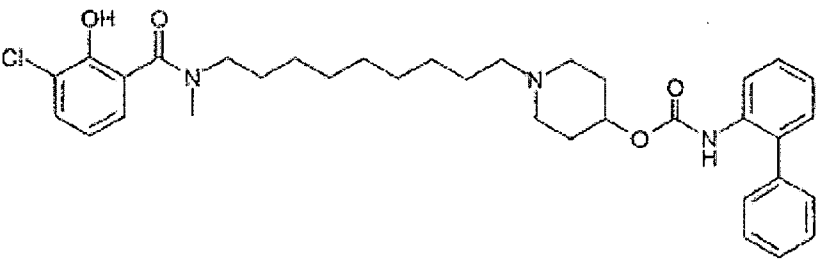
a la mezcla de reacción una solución de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (16,4 mg, 107 µmol) en dimetilformamida (0,2 ml), una solución de clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (20,5 mg, 107 µmol) en dimetilformamida (0,4 ml) y diisopropiletilamina (38,7 µl, 222 µmol). Se agitó la
5 reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre diclorometano (2 ml) y agua (2 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano adicional (1 ml) y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

10 Procedimiento G de CLEM, T_R 2,98 min (100% del área).

ES m/z 640 [M+H]⁺.

Ejemplo 57

Éster 1-{9-[(3-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



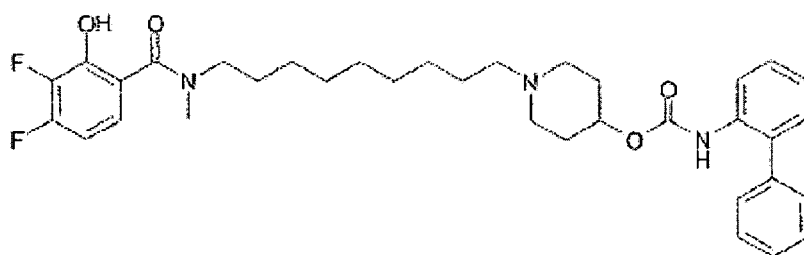
15 Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 µmol) y ácido 3-cloro-2-hidroxibenzoico (15,4 mg, 89 µmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se
20 purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,06 min (100% del área).

ES m/z 606 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

Éster 1-{9-[(3,4-difluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



5

Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 3,4-difluoro-2-hidroxibenzoico (15,5 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

10

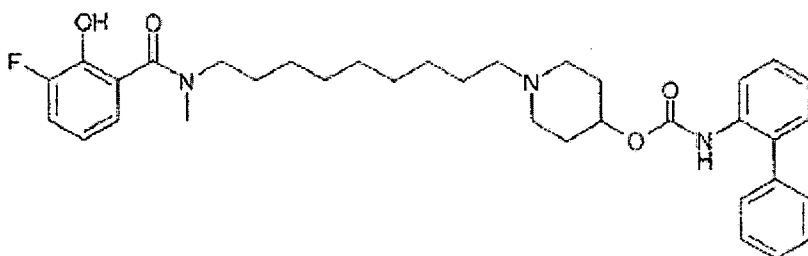
Procedimiento G de CLEM, T_R 2,87 min (100% del área).

ES m/z 608 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

Éster 1-{9-[(3-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico

15



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster

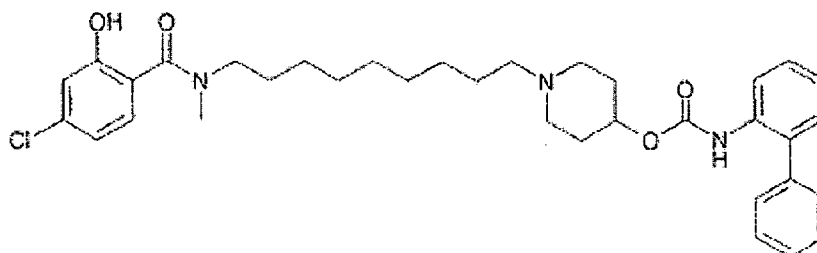
1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 3-fluoro-2-hidroxibenzoico (13,9 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó
5 mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de HPLC, T_R 3,13 min (100% del área).

ES m/z 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

10 Éster 1-{9-[(4-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



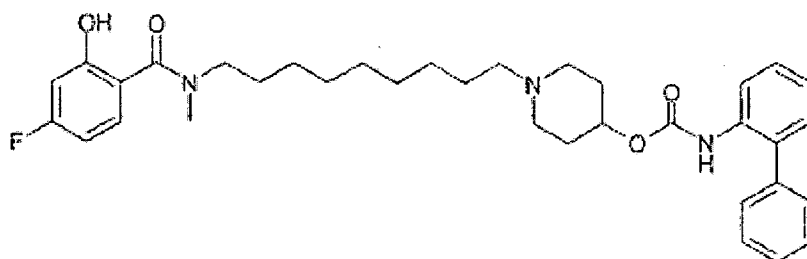
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 4-cloro-2-hidroxibenzoico (15,4 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó
15 mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,45 min (100% del área)

ES m/z 606 $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 61

Éster 1-{9-[(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



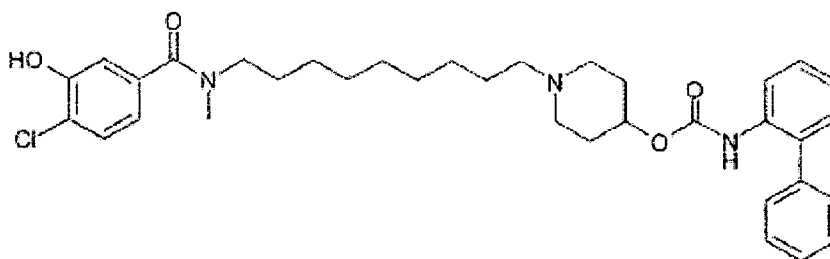
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (13,9 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,47 min (100% del área).

ES m/z 590 $[M+H]^+$.

10 Ejemplo 62

Éster 1-{9-[(4-cloro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 4-cloro-3-hidroxibenzoico (15,4 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó

965

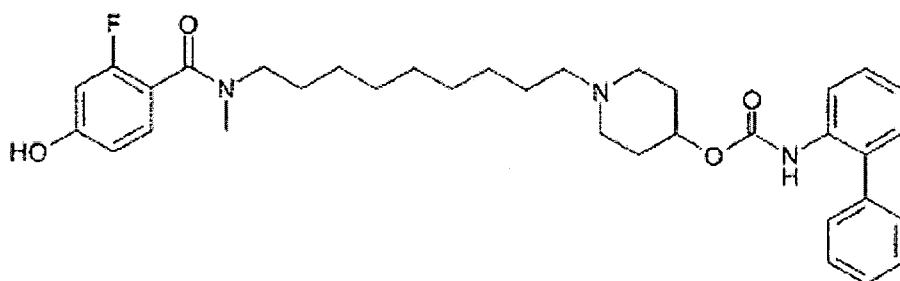
mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,15 min (95% del área).

ES m/z 606 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

- 5 Éster 1-{9-[(2-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



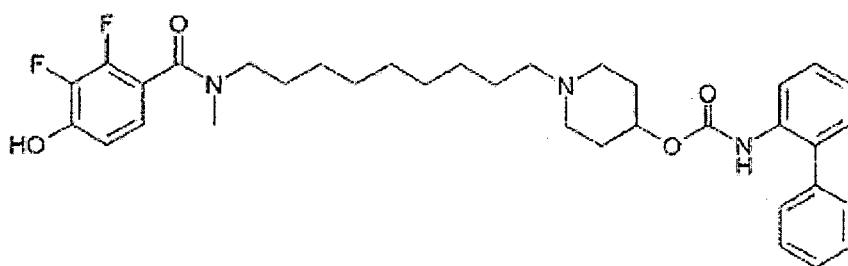
- Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (13,9 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,32 min (94% del área).

- 15 ES m/z 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

- Éster 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se disolvió la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-
 ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 2,5 g, 5,5 mmol) en
 tetrahidrofurano (85 ml). Se añadieron a esta solución ácido 2,3-difluoro-4-
 5 hidroxibenzoico (1,16 g, 6,64 mmol), trietilamina (1,0 ml, 7,21 mmol), 4-
 dimetilaminopiridina (235 mg, 1,92 mmol) y clorhidrato de (3-
 (dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (1,49 g, 7,75 mmol). Se agitó la mezcla de
 reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, después a 60°C durante
 18 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato
 10 de etilo (100 ml) y agua (75 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con
 acetato de etilo (100 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (sulfato
 de magnesio) y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo usando
 cromatografía en columna en gel eluyendo con
 diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 95:5:0,5 en volumen),
 15 proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con 40%
 de rendimiento, 1,36 g.

CLEM: ESI m/z 608 $[M+H]^+$.

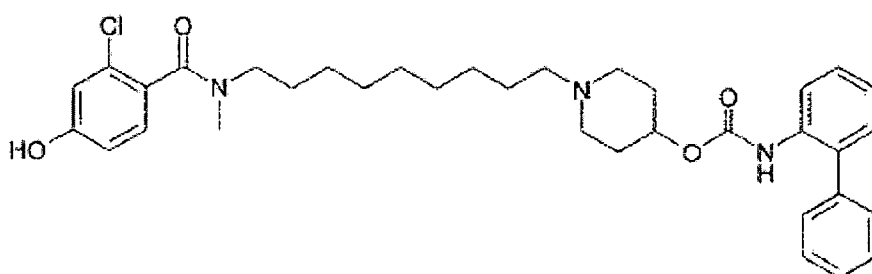
RMN- 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ = 1,29-1,41 (m, 10H), 1,47-1,54 (m,
 4H), 1,61-1,73 (m, 2H), 1,81-1,95 (m, 2H), 2,35-2,54 (m, 4H), 2,68-2,83 (m,
 20 2H), 2,94-3,07 (m, 3H), 3,25-3,28 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 4,58-4,69 (m,
 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 6,85-6,93 (m, 1H), 7,23-7,44 (m, 7H), 7,55 (d, 1H), 8,06

97

(d, 1H) ppm.

Ejemplo 65

Éster 1-{9-[(2-cloro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



5

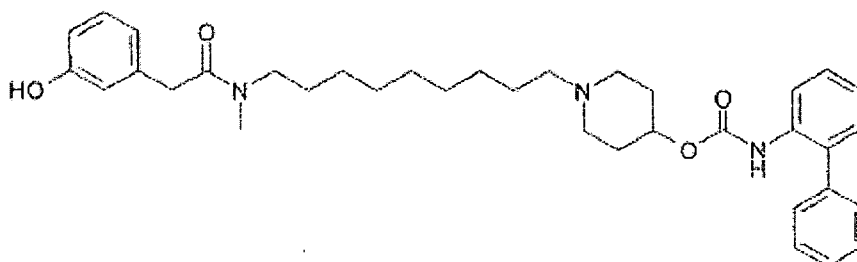
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilamino)-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 2-cloro-4-hidroxibenzoico hidratado (17,0 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,54 (95% del área).

ES m/z 606 $[M+H]^+$.

15 Ejemplo 66

Éster 1-(9-{[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico (preparación 7, 2,50 g, 5,54 mmol) y ácido 3-hidroxi-fenilacético (1,01 g, 6,64 mmol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 64. Se purificó el residuo usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 90:10:1 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con 31% de rendimiento, 1,01 g.

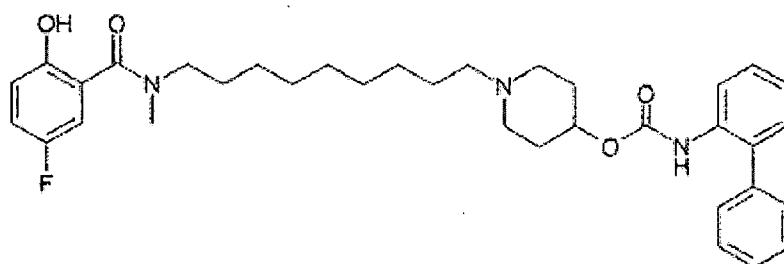
Se suspendieron 100 mg del compuesto del título en heptano y se empastaron a 50°C durante 18 horas y después a temperatura ambiente durante 2 días. Se recogió el sólido mediante filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino, 57 mg.

CLEM: ESI m/z 586 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,22-1,33 (m, 10H), 1,36-1,54 (m, 4H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,24-2,35 (m, 4H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 3H), 3,33-3,39 (m, 2H), 3,66-3,68 (d, 2H), 4,57-4,62 (m, 1H), 6,64-6,71 (m, 3H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Ejemplo 67

Éster 1-{9-[(5-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico



Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster

98

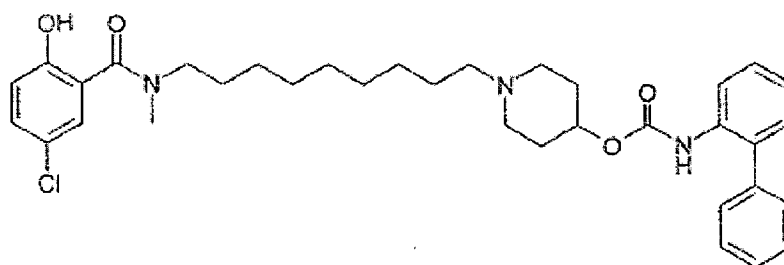
1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico (13,9 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó
5 mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,95 min (100% del área).

ES m/z 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

10 Éster 1-{9-[(5-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico



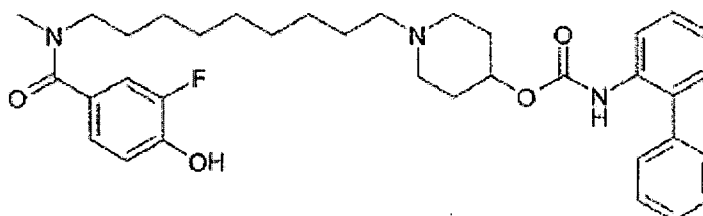
Se preparó el compuesto del título a partir de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 40,2 mg, 89 μ mol) y ácido 5-cloro-2-hidroxibenzoico (15,4 mg, 89 μ mol) usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 56. Se purificó el
15 producto bruto mediante el procedimiento F de HPLC y se analizó mediante el procedimiento G de HPLC, proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento G de CLEM, T_R 3,78 min (100% del área).

ES m/z 606 $[M+H]^+$.

20 Ejemplo 69

Éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del

ácido bifeníl-2-ilcarbámico

Se añadieron ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (1,85 g, 11,9 mmol), trietilamina (2,07 ml, 14,8 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (484 mg, 3,96 mmol) y clorhidrato de (3-(dimetilamino)propil)etilcarbodiimida (2,66 g, 13,9 mmol) a una solución de la sal diclorhidrato de éster 1-(9-metilaminononil)-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico (preparación 7, 4,47 g, 9,90 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 60°C durante 18 horas. Se añadió ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico adicional (308 mg, 2,0 mmol) y se calentó la reacción a 60°C durante 18 horas adicionales. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (200 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en metanol/agua (115 ml/23 ml), se trató con carbonato de potasio (12,9 g, 93,2 mmol) y se calentó a 50°C durante 18 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (100:0:0 a 95:5:0,5 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma aceitosa con 52% de rendimiento, 3,01 g.

99

CLEM: ESI de IQPA m/z 590 [M+H]⁺.

RMN-¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ= 1,12-1,40 (m, 10H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 4H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 4H), 2,64-2,75 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,34-3,53 (m, 2H), 4,58-4,65 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,23-7,44 (m, 8H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Metodología de HPLC

Procedimiento A

Condiciones de HPLC	Analítica (CC)		Preparativa	
Columna	5 µm, 4,6 x 50 mm		Sunfire Prep C18 OBD 5 µm, 19 x 100 mm	
Temperatura	Ambiental		Ambiental	
Detección	UV 225 nm / EM- ELSD		EM - ELSD	
Sistema/fichero de datos				
Volumen de inyección	5 µl		1000 µl	
Caudal	1,5 ml/min		18 ml/min	
Fase móvil			A: H ₂ O + 0,1% de ácido fórmico B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico	
Gradiente	Tiempo (min)	%B	Tiempo (min)	%B
	0	5	0-1,0	5
	0-3,0	5-95	1,0-7,0	5-98
	3,0-4,0	95	7,0-9,0	98
	4,0-4,1	95-5	9,0-9,10	98-5
	4,1-5,0	5	9,10-10	5

Procedimiento D:

Condiciones de HPLC	Analítica (CC)		Preparativa	
Columna	Sunfire C18 5 µm, 6 x 50 mm		Gemini C18 10 x 150 mm, 10 µm	
Temperatura	Ambiental		Ambiental	
Detección	Fila de diodos/EM-ELSD		EM y ELSD	
Sistema/fichero de datos	CTC / CL-EM		Fractionlynx 1	
Volumen de inyección	~5 ml		Volumen de cada muestra	
Caudal	1,5 ml/min		10 ml/min	
Fase móvil	A: H ₂ O + 0,1% de ácido fórmico B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico		A: H ₂ O + 0,2% de ácido fórmico B: MeCN + 0,2% de ácido fórmico	
Gradiente	Tiempo (min)	%B	Tiempo (min)	%B
	0	5	Inicial	20
	0-3,0	5-95	1	20
	3,0-4,0	95	5,4	70
	4,0-4,1	95-5	6,33	98
	4,1-5,0	5	6,4	20
			7	20

Procedimiento F:

Condiciones de HPLC	Analítica (CC)	Preparativa
Columna	5 µm, 4,6 x 50 mm	Sunfire Prep C18 OBD 5 µm, 19 x 100 mm
Temperatura	Ambiental	Ambiental
Detección	UV 225 nm / EM- ELSD	EM - ELSD

100

Sistema/fichero de datos	CTC / MUX1		Fractionlynx 4	
Volumen de inyección	5 µl		1000 µl	
Caudal	1,5 ml/min		10 ml/min	
Fase móvil			A: H ₂ O + 0,1% de ácido fórmico B: MeCN + 0,1% de ácido fórmico	
Gradiente	Tiempo (min)	%B	Tiempo (min)	%B
	0	5	0-1,0	5
	0-3,0	5-95	1,0-7,0	5-98
	3,0-4,0	95	7,0-9,0	98
	4,0-4,1	95-5	9,0-9,10	98-5
	4,1-5,0	5	9,10-10	5

Procedimiento G:

Condiciones de HPLC	Analítica (CC)	Preparativa
Columna	XTerra C18 5 µm, 4,6 x 50 mm	XTerra Prep C18 5 µm, 19 x 100 mm
Temperatura	Ambiental	Ambiental
Detección	UV 225 nm / EM- ELSD	EM - ELSD
Sistema/fichero de datos	CTC / MUX1	Fractionlynx 2
Volumen de inyección	5 µl	1000 µl
Caudal	1,5 ml/min	18 ml/min

Fase móvil	A: H ₂ O + 0,1% de amoniaco B: MeCN + 0,1% de amoniaco		A: H ₂ O + 0,1% de dietilamina B: MeCN + 0,1% de dietilamina	
Gradiente	Tiempo (min)	%B	Tiempo (min)	%B
	0	5	0-1,0	5
	0-3,0	5-95	1,0-7,0	5-98
	3,0-4,0	95	7,0-9,0	98
	4,0-4,1	95-5	9,0-9,10	98-5
	4,1-5,0	5	9,10-10	5

Evaluación de la potencia basada en células en el receptor muscarínico recombinante humano M₃

Se determinó la potencia de M₃ en células CHO-K1 transfectadas con el gen NFAT-beta-lactamasa. Se transfectaron células CHO (ovario de hámster chino) que expresan recombinantemente el receptor muscarínico humano M₃ con el plásmido NFAT_β-lac_Zeo. Se cultivaron las células en DMEM con Glutamax-1 suplementado con HEPES 25 mM (Life Technologies 32430-027) que contiene FCS (suero fetal bovino, Sigma F-7524) al 10%, piruvato de sodio 1 nM (Sigma S-8636), NEAA (aminoácidos no esenciales, Invitrogen 11140-035) y zeocina 200 µg/ml (Invitrogen R250-01).

Protocolo de ensayo de β-lactamasa en hM₃

Se recogieron las células para ensayo cuando alcanzaron un 80-90% de confluencia usando una solución de disociación celular exenta de enzimas (Life Technologies 13151-014) incubada con las células durante 5 min a 37°C en

101

una atmósfera que contenía 5% de CO₂. Se recogieron las células separadas en medio de crecimiento calentado y se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min, se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato, Life Technologies 14190-094) y se centrifugaron de nuevo como se acaba de describir. Se resuspendieron las células a 2×10^5 células/ml en medio de crecimiento (composición como se describe anteriormente). Se añadieron 20 µl de esta suspensión celular a cada pocillo de una placa de fondo negro transparente de 384 pocillos (Greiner Bio One 781091-PFI). El tampón de ensayo usado fue PBS suplementado con Pluronic F-127 al 0,05% (Sigma 9003-11-6) y DMSO al 2,5%. Se estimuló la señalización del receptor muscarínico M₃ usando carbamilcolina 80 nM (Aldrich N240-9) incubada con las células durante 4 h a 37°C/5% de CO₂, y se controló al final del periodo de incubación usando un lector de placas Tecan SpectraFluor+ (λ de excitación 405 nm, de emisión 450 nm y 503 nm). Se añadieron al ensayo los antagonistas del receptor M₃ bajo ensayo al inicio del periodo de incubación de 4 horas y se midió la actividad del compuesto como la inhibición dependiente de la concentración de la señal inducida por carbamilcolina. Se representaron las curvas de inhibición y se generaron los valores de CI₅₀ usando un ajuste sigmoideo de 4 parámetros, y se convirtieron en valores de K_i usando la corrección de Cheng-Prusoff y el valor de K_D para la carbamilcolina en el ensayo.

Evaluación de la afinidad de unión en el receptor muscarínico recombinante humano M₃

Preparación de membrana

Se homogeneizaron sedimentos celulares de células CHO (ovario de

hámster chino) que expresaban recombinantemente el receptor muscarínico humano M₃ en HEPES 20 mM (pH 7,4) y se centrifugaron a 48000 x g durante 20 min a 4°C. Se resuspendió el sedimento en tampón y se repitieron las etapas de homogeneización y centrifugación. Se resuspendió el sedimento
5 resultante en 1 ml de tampón por ml de volumen celular empaquetado original y se repitió la etapa de homogeneización. Se llevó a cabo la estimación de proteína en la suspensión y se congelaron alícuotas de 1 ml de ~1 mg/ml a -80°C.

Protocolo de ensayo de unión competitiva de hM₃

10 Se incubaron las membranas (5 g/pocillo) con ³H-NMS (a una concentración de 5 x K_D) más/menos compuesto de ensayo durante 24 h a TA (temperatura ambiente) en un bloque de pocillos profundos de 96 pocillos de poliestireno de 1 ml. El volumen de ensayo final era de 200 l, que comprenden: 20 l más/menos de compuesto de ensayo, 20 l de ³H-NMS (Perkin Elmer EN
15 636) y 160 µl de solución de membrana. Se definió la unión total con DMSO al 0,1%, se definió la unión no específica con atropina 1 M. El tampón de ensayo era Hepes 20 mM (pH 7,4).

Una vez se añadieron todos los componentes, se cubrieron las placas y se incubaron a temperatura ambiente durante 24 h con agitación. Se terminó el
20 ensayo filtrando rápidamente a través de placas GF/B Unifilter preempapadas con polietilenimina al 0,5%, usando un recogedor Packard Filtermate, y se lavó después la placa de filtrado con 3 x 1 ml de tampón de ensayo a 4°C. Se secaron las placas de filtrado a 45°C durante 1 hora. Se sellaron los fondos de las placas de filtrado, se añadieron 50 µl/pocillo de Microscint "0" y se selló la
25 parte superior de las placas con Topseal. Después de 90 min, se leyeron las

102

placas en un NXT Topcount (1 minuto de tiempo de lectura por pocillo).

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

Ecuación de Cheng-Prusoff

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

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

Se ha encontrado por tanto que los compuestos de fórmula (I) según la presente invención que se han ensayado en los ensayos anteriores muestran una actividad antagonista del receptor hM₃ como se enumera en la Tabla siguiente:

	K _i de hM ₃ a β-lactamasa en células CHO (nM)	K _i de hM ₃ del ensayo de unión a células CHO (nM)
1	0,0697	1,60
2	0,840	1,05
3	0,779	2,33
4	0,0415	1,19
5	0,894	0,521
6	0,222	0,778

7	1,36	0,997
8	2,68	4,81
9	8,81	n.d.
10	0,803	1,07
11	8,15	2,24
12	7,32	n.d.
13	18,0	n.d.
14	13,9	n.d.
15	0,396	2,37
16	0,389	2,98
17	0,250	2,15
18	0,353	2,29
19	1,32	1,45
20	0,918	1,95
21	0,682	1,26
22	0,149	0,865
23	0,276	2,38
24	17,0	n.d.
25	0,854	4,34
26	4,51	n.d.
27	0,208	1,10
28	3,59	3,83
29	0,816	1,35
30	0,705	1,31
31	0,728	2,47
32	1,34	3,04
33	2,72	6,04
34	0,960	0,787
35	1,64	1,38
36	2,24	0,235
37	1,12	0,342
38	1,48	0,175

103

39	n.d.	1,13
40	n.d.	0,638
41	n.d.	1,3
42	n.d.	0,233
43	n.d.	0,295
44	n.d.	0,212
45	n.d.	0,212
46	n.d.	0,755
47	n.d.	0,529
48	n.d.	0,182
49	n.d.	0,285
50	n.d.	0,22
51	n.d.	0,231
52	n.d.	0,637
53	n.d.	0,345
54	n.d.	0,233
55	n.d.	0,417
56	n.d.	11,3
57	n.d.	0,87
58	n.d.	1,83
59	n.d.	1,27
60	n.d.	3,61
61	n.d.	0,778
62	n.d.	1,21
63	n.d.	1,12
64	n.d.	2,00
65	n.d.	0,628
66	n.d.	0,292
67	n.d.	0,828
68	n.d.	2,27
69	n.d.	0,615

n.d.: no determinado

Ensayo de tráquea de conejillo de indias

Se sacrifican conejillos de indias Dunkin-Hartley macho de 350-450 g de peso con una concentración creciente de CO₂, seguido de desangrado de la vena cava. Se extraen las tráqueas por disección desde la laringe hasta el punto de entrada en la cavidad torácica y se disponen después en solución tampón de Krebs modificada oxigenada reciente (Krebs contiene propanolol 10 µM, guanetidina 10 µM e indometacina 3 µM) a temperatura ambiente. Se abren las tráqueas cortando a través del cartílago opuesto al músculo traqueal. Se cortan tiras de aproximadamente 3-5 anillos de cartílago de ancho. Se fija un hilo de algodón al cartílago en un extremo de la tira para fijación al transductor de fuerza y se hace un nudo con el algodón en el otro extremo para anclar el tejido en el baño de órganos. Se ponen las tiras en baños de órganos de 5 ml llenados con Krebs modificado aireado caliente (37°C). Se fija la caudal de la bomba a 1,0 ml/min y se lavan continuamente los tejidos. Se disponen los tejidos bajo una tensión inicial de 1000 mg. Se vuelven a tensionar los tejidos después de 15 y 30 minutos y después se dejan equilibrar durante 30-45 minutos adicionales.

Se someten los tejidos a estimulación de campo eléctrico (EFS) con los siguientes parámetros: series de 10 s cada 2 minutos, pulso de 0,1 ms de anchura, 10 Hz y 10-30 V. Se eleva el voltaje 5 V cada 10 min dentro del intervalo indicado hasta que se observa una respuesta contráctil máxima para cada tejido. Este voltaje cuasimáximo para cada tejido se usa después a lo largo del resto del experimento. Después de equilibrar la EFS durante 20 min, se detiene la bomba, y después de 15 min, se toman lecturas de control durante un periodo de 8-10 min (4-5 respuestas). Se añade después el

108

compuesto a cada tejido en forma de dosis intravenosa rápida a $30 \times K_i$ (determinada en el receptor humano M_3 expresado en células CHO en un ensayo de unión por filtración) y se deja incubar durante 2 h. Se lava después el compuesto de los tejidos usando un lavado rápido con Krebs modificado durante 1 min, y se restaura el flujo a 1 ml/min durante el resto del experimento. Al final del experimento, se exponen los tejidos experimentales a histamina (1 M) para determinar la viabilidad. Se recogen automáticamente las lecturas tomadas durante el experimento usando el software Notocord®. Se convierten los datos brutos en porcentaje de respuesta teniendo en cuenta las medidas de inhibición de la respuesta de EFS. Después de empezar la sedimentación, se registran los tiempos tomados para que el tejido recupere un 25% de la inhibición inducida y se usan como medida de la duración del efecto del compuesto. La viabilidad del tejido limita la duración del experimento a 16 h después de la sedimentación del compuesto. Los compuestos se ensayan típicamente a $n = 2$ a 5 para estimar la duración del efecto.

Como alternativa, puede usarse también el ensayo de tráquea de conejillo de indias siguiente:

Se retiraron las tráqueas de conejillos de indias Dunkin-Hartley macho (peso 350-450 g) y, después de retirar el tejido conectivo adherente, se hizo una incisión a través del cartílago opuesto al músculo traqueal y se prepararon tiras de 3-5 anillos de cartílago de ancho. Se suspendieron las tiras traqueales entre un calibre de tensión isométrica y un gancho de tejido fijo con el músculo en el plano horizontal en baños de tejido de 5 ml bajo una tensión inicial de 1 g y se bañaron con solución de Krebs calentada (37°C) aireada (95% de O_2 /5% de CO_2) que contenía indometacina $3 \mu\text{M}$ y guanetidina $10 \mu\text{M}$. Se dispusieron

los tejidos entre electrodos de alambre de platino paralelos (~1 cm de hueco). Se mantuvo un flujo constante de 1 ml/min de solución de Krebs reciente (de la composición anterior) a través de los baños de tejido usando bombas peristálticas. Se dejaron equilibrar los tejidos durante 1 hora con retensionado de 1 g a los 15 min y 30 min desde el inicio del periodo de equilibrado. Al final del equilibrado, se estimularon los tejidos con campo eléctrico (EFS) utilizando los siguientes parámetros: 10 V, 10 Hz, 0,1 ms de anchura de pulso con series de 10 s cada 2 min. Se construyó en cada tejido una curva de respuesta al voltaje en el intervalo de 10 V–30 V (manteniendo todos los demás parámetros de estimulación constantes) para determinar la estimulación cuasimáxima. Usando estos parámetros de estimulación, las respuestas de EFS eran 100% mediadas por nervios y 100% colinérgicas como se confirma por el bloqueo por tetradotoxina 1 μ M o atropina 1 μ M. Se estimularon después repetidamente los tejidos a intervalos de 2 min hasta que las respuestas fueron reproducibles. Se detuvo la bomba peristáltica 20 min antes de la adición del compuesto de estudio y se registró la contracción espasmódica media durante los últimos 10 min como la respuesta de control. Se añadió el compuesto de estudio a los baños de tejido, recibiendo cada tejido una sola concentración de compuesto y dejando equilibrar durante 2 h. A las 2 h después de la adición, se registró la inhibición de la respuesta de EFS y se generaron curvas de CI_{50} usando un intervalo de concentraciones de compuesto sobre las tiras traqueales del mismo animal. Se lavaron después rápidamente los tejidos y se reestableció la perfusión a 1 ml/min con solución de Krebs. Se estimularon los tejidos durante 16 h adicionales y se registró la recuperación de la respuseta de EFS. Al final de las 16 h, se añadió histamina 10 μ M a los baños para confirmar la viabilidad

105

- de los tejidos. Se identificó la concentración cuasimáxima (concentración ensayada que da una respuesta >70% de inhibición pero menor del 100%) del antagonista a partir de la curva de CI_{50} y el tiempo hasta un 25% de recuperación de la inhibición inducida (T_{25}) calculada en tejidos que reciben esta concentración. Se ensayan típicamente los tejidos a $n=2$ a 5 para estimar la duración del efecto

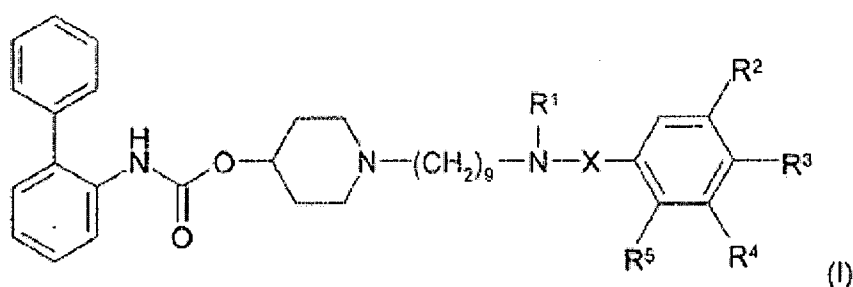
Evaluación del potencial de interacción medicamento-medicamento

- Como ya se ha indicado anteriormente en la presente memoria, el potencial de interacción medicamento-medicamento de un compuesto puede simularse con software comercialmente disponible, por ejemplo Simcyp®, usando datos de metabolismo *in vitro* que pueden generarse fácilmente siguiendo la guía para el usuario del software Simcyp® y según protocolos estándar que son bien conocidos por el experto. A modo de ejemplo, los datos de glucuronidación pueden determinarse usando una metodología similar a la metodología de referencia descrita en Kilford *et al.*, Drug Metabolism and Disposition, vol. 37, nº 1, pág. 82-89.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

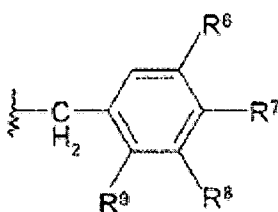
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula (I)



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, en la que:

- X se selecciona de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$;
 10 R^1 es H o metilo o, como alternativa, cuando X es $-\text{CH}_2-$, entonces R^1 puede representar también un grupo de fórmula:



- en la que uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es OH, uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es halo, uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es H y uno de R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se selecciona de H o halo;
 15 uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es OH, uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es H, uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es halo y uno de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es H o halo o, como alternativa, cuando X es $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ y R^1 es metilo, entonces R^4 puede ser también OH, mientras que R^2 , R^3 y R^5 son H.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o sales, que se selecciona de:

- 5 éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-[9-(2-fluoro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-[9-(3-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico
10 del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-{9-[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetilamino]-nonil}-piperidin-4-ílico
 del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-[9-(2-cloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido
 bifeníl-2-ilcarbámico;
- 15 éster 1-[9-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-[9-(4-fluoro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-[9-(3-fluoro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
20 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-[9-(5-fluoro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- éster 1-[9-(3,5-dicloro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
 ácido bifeníl-2-ilcarbámico;
- 25 éster 1-[9-(4-cloro-2-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-[[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino]-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-[(4-fluoro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil]-piperidin-4-ílico
5 del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-[(3-cloro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-(9-[[2-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino]-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-cloro-3-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
10 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
15 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

sal naftaleno-1,5-disulfonato de éster 1-[9-(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-5-cloro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
20 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-hidroxi-3,5-dicloro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-4-fluoro-benzoilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del
25 ácido bifenil-2-ilcarbámico;

107

éster 1-[9-(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-4,5-dicloro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

5 éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-difluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-3-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

10 éster 1-[9-(2-hidroxi-3,5-dicloro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(5-cloro-2-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-4-cloro-5-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

15 éster 1-[9-(3-cloro-4-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2-hidroxi-5-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

20 éster 1-[9-(3-hidroxi-4-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-[9-(4-hidroxi-3-fluoro-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

25 éster 1-[9-[bis-(2-cloro-3-hidroxi-bencil)amino]-nonil]-piperidin-4-ílico del

ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4,5-dicloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
5 ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4-fluoro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-
4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

10 éster 1-{9-[(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(5-cloro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
15 del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,5-dicloro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

20 éster 1-{9-[(2-fluoro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
25 ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

108

éster 1-{9-[(3,5-difluoro-2-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,5-dicloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

5 éster 1-{9-[(3-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3,4-difluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido 2-bifeníl-2-ilcarbámico;

10 éster 1-{9-[(3-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(4-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

15 éster 1-{9-[(4-cloro-3-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-
ílico del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

20 éster 1-{9-[[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(5-fluoro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(5-cloro-2-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico
del ácido bifeníl-2-ilcarbámico y

25 éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico

del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos
5 compuestos o sales, que se selecciona de:

éster 1-(9-{[2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(3-cloro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

- 10 éster 1-[9-(2,4-dicloro-3-hidroxi-bencilamino)-nonil]-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-{9-[(2-cloro-3-hidroxi-bencil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

- 15 éster 1-{9-[(2,3-difluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

éster 1-(9-{[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico y

éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

20

4. Un compuesto según la reivindicación 1 que es éster 1-(9-{[2-(3-hidroxi-fenil)-acetil]-metil-amino}-nonil)-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o sales.

25

109

5. Un compuesto según la reivindicación 1 que es éster 1-{9-[(3-fluoro-4-hidroxi-benzoil)-metil-amino]-nonil}-piperidin-4-ílico del ácido bifenil-2-ilcarbámico o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o sales.

5

6. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o sales.

10

7. Un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o sales, para uso como un medicamento.

15

8. Un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o sales, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados

20 del grupo constituido por:

- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema;
 - enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad
- 25 obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro

- seleccionado del grupo constituido por neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada a EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción irreversible
- 5 progresiva de las vías respiratorias, síndrome de dificultad respiratoria en adulto (SDRA), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de terapia con otro medicamento y enfermedad de las vías respiratorias que está asociada a hipertensión pulmonar;
- 10 • 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 araquídica, bronquitis catarral, bronquitis por crup, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, bronquitis por estafilococos o
- 15 estreptococos y bronquitis vesicular;
- asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular asma que es un miembro seleccionado del grupo constituido por asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma atópica bronquial mediada por IgE, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca
- 20 causada por alteraciones fisiopatológicas, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma esencial de causa desconocida o no evidente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por alérgeno, asma inducida por aire frío, asma laboral, asma infecciosa causada por infección
- 25 bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgica, asma

110

incipiente, síndrome de sibilancia en el lactante y bronquiolitis;

- lesión pulmonar aguda; y
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado del grupo constituido por bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacciforme, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

5
10
15
20

9. Un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o sales, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionados del grupo constituido por enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del intestino irritable, enfermedad diverticular, cinetosis, úlceras gástricas, examen radiológico del intestino, tratamiento sintomático de HPB (hiperplasia prostática benigna), ulceración gástrica inducida por AINE, incontinencia urinaria (incluyendo incontinencia de urgencia, polaquiuria, incontinencia imperiosa, vejiga hiperactiva, nicturia y síntomas del tracto urinario inferior), ciclopejía, midriasis y enfermedad de Parkinson.

25

10. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto o sales, con otro(s) agente(s) terapéutico(s) seleccionado(s) de:

(a) inhibidores de 5-lipooxigenasa (5-LO) o antagonistas de proteína

activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP);

(b) antagonistas de leucotrieno (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄;

(c) antagonistas de receptor de histamina, incluyendo antagonistas
5 de H₁ y H₃;

(d) agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoceptor α_1 y α_2 para uso decongestivo;

(e) inhibidores de PDE, incluyendo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5;

10 (f) agonistas de receptor beta-2;

(g) teofilina;

(h) cromoglicato de sodio;

(i) inhibidores de COX tanto no selectivos como inhibidores selectivos de COX-1 o COX-2 (AINE);

15 (j) antagonistas de receptor de prostaglandina o prostaglandina sintasa;

(k) glucocorticosteroides orales e inhalados;

(l) agonistas disociados del receptor corticoide (DAGR);

(m) anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias
20 endógenas;

(n) agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α);

(o) inhibidores de molécula de adhesión, incluyendo antagonistas de VLA-4;

(p) antagonistas de receptor de quinina B₁ y B₂;

25 (q) agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores de la ruta de

///

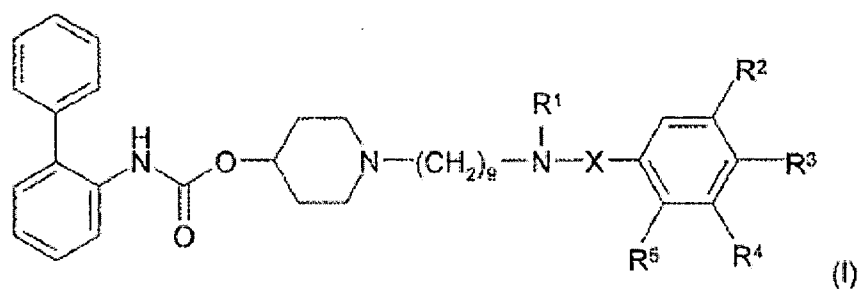
IgE y ciclosporina;

- (r) inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP);
- (s) antagonistas de receptor de taquicina NK₁, NK₂ y NK₃;
- (t) inhibidores de proteasa tales como inhibidores de elastasa;
- 5 (u) agonistas de receptor de adenosina A2a y antagonistas de A2b;
- (v) inhibidores de urocinasa;
- (w) compuestos que actúan sobre receptores de dopamina tales como agonistas de D2;
- (x) moduladores de la ruta de NFκβ tales como inhibidores de IKK;
- 10 (y) moduladores de las rutas de señalización de citocina tales como p38 mAP cinasa, PI3 cinasa, JAK cinasa, syk cinasa, EGFR o MK-2;
- (z) agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos;
- (aa) agentes que potencian las respuestas a corticosteroides inhalados;
- 15 (bb) antibióticos y agentes antivíricos eficaces contra microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio;
- (cc) inhibidores de HDAC;
- (dd) antagonistas de CXCR2;
- (ee) antagonistas de integrina;
- 20 (ff) quimiocinas;
- (gg) bloqueantes de canal de sodio epitelial (ENaC) o inhibidores de canal de sodio epitelial (ENaC);
- (hh) agonistas de P2Y2 y otros agonistas de receptor de nucleótido;
- (ii) inhibidores de tromboxano;
- 25 (jj) inhibidores de la síntesis de PGD₂ y receptores de PGD₂ (DP1 y

112

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula



- 5 a procesos e intermedios para su preparación, a su uso como antagonistas muscarínicos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.



No. 10-160882- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 13:03:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112



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 160882
	Solicitud internacional	PCT/IB2009/52859
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	003900

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. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. 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.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 160882


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10.4 MAR. 2011
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

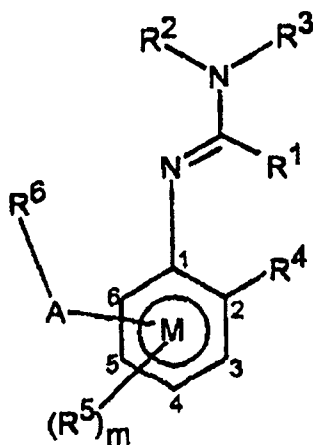
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:



Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica