JOSE LLOREDA CAMACHO& CO.
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERiNTENDENCIA DE INDL)S1RIA Y COMERCIO

No. O5-0792g. Fecha -00003.0000 2007.1022 15:
’° Dep. 2020NUECREAC:ON[ Ira 11 PATENTEIY!I Act 538 PET1CON Eve: 379 FASEN.CIONAL:I Seæor FJIü 252
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Pi-THERAVANCE, INC.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT l2ara "DERIVADOS DE BIFENILO
OUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENERGICO BETA2 Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARtNICO".-Clase A61K 31/445;
31/40; A61P 11/06.-ExDediente nÆmero05-079299.-

1. Me refiero a mi memorial de 26 de Octubre de 2005.

2. De conformidad con lo dispuesto en el ArtIculo 5.2.12 de la
Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de Ia solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial ntimero 575 de 30 de Abril de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.

3. De otro modo, me permito manifestar que es deseo del
solicitante presentar, en forma voluntaria, una nueva descripción y un nuevo capItulo reivindicatorio que reemplazan a los originalmente presentados y en los que se han realizado los siguientes cambios:

(a) Modificaciones de forma, atendiendo a la corrección de errores involuntarios de carâcter tipogrÆfico que se presentaron durante la traducción del texto original at
idioma espaæol:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

En la pÆgina 80, IInea 9 se reemplazó el tØrmino "using" por el tØrmino "usando" que corresponde a la traducción correcta al espaæoldel mismo.

En la tabla de la pØgina 171, Ej. 185 se reemplazó el
tØrmino incorrecto del compuesto "7-(Bifenil-2-
i Ica rbamoiloxi)-9-{9-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hid roxi)-2-OXO-
1,2-dihid roquinolin-5-iI)-eti lamino]nonil}-9-metil-3-oxa-9azoniatriciclo[3.3,11O*2,4*]nonano bromuro" por el

* tØrmino correcto "7-(Bifenhl-2-i Ica rbamoiloxi)-9-{9-[(R)- 2-hidroxi-2-(8-hidroxi)-2-oxo- 1,2-dihidroquinolin-5-iI)- etilaminojnonil}-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.02’4]nonano bromuro".

En la tabla de la pÆgina 171, Ej. 186 se reemplazó el
tØrmino incorrecto del compuesto "9-{9-{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iI)etilamif101
ester del
Æcido bifenil-2-ilcarb6mico" por el tØrmino correcto "9-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi)-2-oxo- 1,2-

J dihidroquinolin-5-H)etilamino]nonil}-3-oxa-9-aza-

triciclo[3.31.02’4]nonil ester del Æcido bifenil-2-

ilcarb6mico".

(b) Modificaciones en el capItulo reivindicatorio que se describen
a continuación:

En la reivindicación 28, pÆgina 236, se reemplazó en el
Æltimo compuesto el tØrmino incorrecto: "7-(Bifenhl-2-
i Ica rbamoiloxi)-9-{9-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi)-2-oxO-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-9-metil-3-oxa-9azoniatriciclo[3.3.1.O*2,4*]nonano bromuro" por el tØrmino correcto: "7-(Bifenhl-2-i Ica rbamoiloxi)-9-{9-[(R)- 2-hid roxi-2-(8-hid roxi)-2-oxo-1,2-dihid roquinolin-5-il)-

2

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

etilamino] non il}-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo (3.3.1.02’4]nonano bromuro"

En la reivindicación 28, pÆgina 237, se reemplazó en el primer compuesto el tØrmino incorrecto: "9-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iI)etilamino]nonil}-3-oxa-9-aza-triciclo[3.3. 1.0*2,4*
nonhl ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico" por el tØrmino
correcto "9-{9-[(R)-2- hid roxi-2-(8-hidroxi)-2-oxo- 1,2-dihidroquinolin-5-iI)etilaminojnonil}-3-oxa-9-aza-

S triciclo[3.3.1.02’4]nonil ester del Æcido bifenil-2-

ilcarbÆmico".

La corrección descrita en las reivindicaciones se ha realizado de
conformidad con las modificaciones hechas anteriormente a la
descripción.

De manera especial, me permito manifestar al sefior Examinador
que las anteriores modificaciones no amplIan de ninguna manera el
alcance de la hnvención tal como fue presentada originalmente, toda

J vez que las mismas solamente obedecen a aclarar el alcance de la

descripción y del capItulo reivindicatorio, subsanando algunos errores
evidentes de trascripción ocurridos durante la preparación del texto
final que fue originalmente presentado.

4. Anexo me permito presentar:

(a) Formulario ünico de modificaciones y correcciones;

(b) Recibo nümero 07-83.530, expedido por la Superintendencia
de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

3

JOSE LLOREDA CAMACHO & Co.

(c) Recibo nümero 07-82.448, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa; y

(d) Copia de la nueva descripción y del nuevo capItulo reivindicatorio que reemplazan a los documentos originalmente presentados con la solicitud de 10 de Agosto
de 2005, en los cuales se han realizado [as modificaciones expuestas anteriormente.

5. En vista de todo lo anterior, ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

SeæorSuperintendente,

tA

4,

IT.P. CIA LLOREDA RICAURTE

53.215

D

0

[Espacio reservado para el adhesivo de radicaciôn

Industria y Comercio I
SUPERINTENDENCJA

FORMULARIO LJNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material. Modificaciôn a una Solicitud.

Nombre: THERAVANCE, INC., sociedad existento

y organizada conforme con las byes del Estado de IDENTIFICACION

SOLICITANTE

Delaware. Estados Unidos de America.

Dirección: 901 Gateway Boulevard, South San C.C. NIT
Francisco, California 94080, Estados Unidos de
CE. Otro America.
TelØfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco'lloredacamacho.com Nümero
Domicilio: South San Francisco, Estado de California,
Estados Unidos de America.
Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE IDENTIFICACION

C.C. NIT

REPRESENTANTE Dirección: Cable 72 No. 5-83 Piso 50, Bogota -
0 APODERADO Colombia C.E. Otro

TelØfono: 3 264270 Fax: 2 126426 NUmero 39.690.713 TIP 53.215
E-mail: jIIcco@lIOredacamacho.com

NUmero de expediente:

05-079.299

Descripción de la correcclOn o modlficaclón solicitada corrección de errores involuntarios de carÆctertipogrÆficoen la descripciOn y en el capitulo reivindicatorio.

Comprobante de pago No. 07 -83.530 Fecha 10-10-07

Anexos:

Comprobante de pago de la tasa.

0 Poderes, Si fuere el caso.
0 Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas juridicas.

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE
FIR?P53
4?C.39.690.713 .215

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de estÆ pØgina.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCID

RECIBO OFICIAL BE CAJA: 07 - 83.530
FECHA OCTURRE 10 BE 2007

0SITANTE
- - - - - - - - - - - - - - - -

 OREDA CIA S. A

NIT: 800176089-2

SUPERNIENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 05-079299- -00003-0000 -cr 2007-1i-22 16:37:09 Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra ii PA1ENTEIY Eve: 379 FASENfiCIONALII
Act 538 PETICION Folios: 252

***** CONS IGNAC ION *****

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

TIPO PASO BANCO CUENTA Na. PASO FECHA P60 Yr. PASO
- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

CONSISNACION BANCO POPULAR 050-00110-6 47999515 10/10/2007 6?510,000.09

***** CON CEPTO *****

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

CANT. RENTISTICO COt4CEPTO --------------------------------------------------

1 50005-01-03 CAMBIO BE MODALIDAD V MODIFICA

SON: NOVENTA V NUEYE NIL PESOS

IONSABLE if
RECIBO BE CAJA

12 MARCAS V LENAS COMERCIALES
TOTAL 8

TOTAL CONCEPTO

99.000.00
99,000.00

419

SIJPERINTENBENCIA BE INDUSTRIA Y CONERCID
F’ERN TENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 8001760892No.jJJJiIflHll 05-079299- -00003-0000

2007-10-22 16:37:09 Dep. 2020 NUECREACIONI
180 OFICIAL BE CAJA: 07 - 82.448 1 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
FE HA : OCTUBRE 8 BE 2007 535 PETICION Folios: 252

***** COPISI6NAC ION *****

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

DEPOSITANTE
- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - TIPO PABO BANCO CIJENTA No. PAtiO FECHA P60 Yr. PAtiO

LLOREDA Y CIA S. A CONSI6NACION BANCO POPULAR 050-00110-6 47999513 08/10/2007 10.026000.00

***** CONCEPT 0 *****

C*---RE-NT--IST-IC-O-------------------------------------------CONCEPTO-------------------------------------TOTAL-CONCEPTO

- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -

1 50005-01-01 SOLICITUDES 114 PlC CAP-11 EXAMEN BE PATENTIBILID 202.000.00
TOTAL $ 202!000.00

SON: DOSCIENTOS DOS NIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO BE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

At

DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENERGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARINICO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invenciOn provee derivados de bifenilo de formula I: en donde R1,
R2, R3, R4, R5, R6, R7, W, a, b y c son como se definieron en la descripciOn, o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este. Los derivados de bifenilo de esta invenciOn poseen actividad agonista del receptor adrenØrgico 132 y antagonista del receptor muscarInico, y por lo tanto, tales derivados de bifenilo son Ales para el tratamiento de desordenes pulmonares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crOnica y asma.

I

Ak

DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACT!VIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENERGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARINICO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la lnvención

La presente invenciOn estÆ relacionada con derivados de bifenilo novedosos que son Utiles para el tratamiento de desordenes pulmonares. Esta invenciOn tambiØn estÆ relacionada con composiciones farmacØuticas que comprenden tales derivados de bifenilo, los procesos e intermediarios para preparar tales derivados de bifenilo, y los mØtodos de uso de tales derivados de bifenilo para tratar desordenes pulmonares.

Estado de la TØcnica

Los desordenes pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonary obstructive crOnica (COPD), son tratados comUnmente con broncodilatadores. Una clase de broncodilatador de uso generalizado consiste de agonistas del receptor adrenergico ss2 (adrenoceptor), tales como albuterol, formoterol y salmeterol. Estos compuestos son generalmente administrados mediante inhalaciOn. Otra clase de broncodilatador consiste de antagonistar del receptor muscarmnico (compuestos anticolinØrgicos), tales como ipratropio y tiotropio. Estos compuestos son tambiØn administrados tçipicamente mediante inhalaciôn.

Las composiciones farmacØuticas que contienen tanto un agonista del receptor adrenØrgico 32 y un antagonista del receptor muscarInico son tambiØn conocidas en la tØcnica para uso en el tratamiento de desordenes pulmonares. Por ejemplo, La Patente U.S. No. 6,433,027 revela composiciones de medicamento que contienen un antagonista del receptor muscarmnico, tal como bromuro de tiotropio, y un agonista del receptor adrenergico 132, tal como formoterol fumarato.

Aunque los compuestos que tienen actividad agonista del receptor adrenØrgico 32 o antagonista del receptor muscarInico son conocidos, no ha

FA

sido revelado anteriormente un compuesto que tenga ambas, actividad agonista del receptor adrenergico p2 y antagonista del receptor muscarinico.

Los compuestos que poseen ambas, actividad agonista del receptor adrenergico P2 y antagonista del receptor muscarInico, son altamente deseables porque compuestos bifuncionales proporcionarian broncodilataciOn a travØs de dos modos independientes de acciOn mientras tienen la farmacocinØtica de molØcula simple.

RESUMEN DE LA INVENCION

0
La presente invenciOn provee derivados de bifenilo novedosos que
son Utiles en el tratamiento de desordenes pulmonares. Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen tanto actividad agonista del receptor adrenergico P2 como antagonista del receptor muscarInico

En consecuencia, en uno de sus aspectos de composiciOn, Ia presente invenciOn estÆ dirigida aun compuesto de formula I:

w-P

en donde:

I

aesOounenterodel a3;
cada R" es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo,..OR1, -C(0)OR", -SR, S(0)Rld, S(0)2Rle y _if’;

Cada uno de R’, Rb, R, Rd, Rie, R y Rig es independientemente hidrOgeno, alquilo (1-4C) o fenil-alquilo(1-4C);

J-. -

ke

besOounenterodel a3;
cada R2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C),

alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, -OR2a, C(0)OR2b, -SR2c, S(0)R2d, S(0)2R2e y -NRR

cada uno de R2, R2b, R2c, R2d, R, R2f y R29 es independientemente
hidrOgeno, alquilo(1-4C) o fenil-alquilo(1-4C);

W estÆ unido a laposicion 3- o 4- con respecto al Ætomode nitrOgeno
I Ætomo en elanillo piperidina, y representa 0 o NW’;

Wa es hidrOgeno o alquilo(1-4C);
cesOounenterodel a4;

cada R3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C),

alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, -OR3a, C(0)OR3b, -SR3c, S(0)R3d, S(0)2R3e y o dos grupos R3 estÆn unidos para formar alquileno(1-3C), alquenileno(2-3C) u oxiran-2,3-diilo;

cada uno de R3, R3b, R3C, R3d, R3, R y R39 es independientemente hidrOgeno o alquilo(1- 4C);

R4 es un grupo divalente de formula:

_(R4a)d_(Al

en donde

1 d, e, f, g, h, e i son cada uno seleccionado independientemente de 0 y
1;

R4a, R4b, R4 y R4 son cada uno seleccionado independientemente de aiquileno(1-10C), alquenileno(2-I0C) y alquinileno(2-I0C), en donde cada grupo aiquileno, alquenileno o aiquinileno estÆ nosustituido o sustituido con I a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(I -4C);

4

A1 y A2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-1 OC), -0-arileno(6-1 OC), arileno(6-1 OC)-O-, heteroarileno(2-9C), -0-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-0- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno estÆ no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(I-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno estª no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(I -4C), alcoxi(I -4C), -S-alquilo(I -4C), -S(0)-alquilo(I -4C), -S(0)2-alquilo(I -4C), -C(0)Oalquilo(I -4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-,-C(0)O-, -OC(0)-, -S-,
- S(0)2-, N(Qa)C(0), C(0)N(Qb), N(Qc)S(0)2, S(0)2N(Qd), N(Qe)C(0)N (Qf), -N(Q)S(0)2N(Qt’)-, -OC(0)N(Q’)-, -N(Q)C(0)O- y

Qa Qb, QC, Qd Qe Qf, Qg Qh, Q!, QJ y Qk son cada uno seleccionado
independientemente de hidrogeno, alquilo(I-6C), A3 y alquilen(I-4C)-A4, en
donde el grupo aiquilo estÆ nosustituido o sustituido con I a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (I -4C); o junto
con el Ætomode nitrOgeno Ætomoy el grupo R41 o R4 al cual estÆn unidos,
forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A3 y A4 son cada uno seleccionado independientemente de 40
cicloalquilo (3-6C), arilo (6-1C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en
donde cada cicloalquilo estÆ no sustituido o sustituido con I a 4
sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada
grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo estÆ no sustituido osustituido con I a 4
sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(I-4C) y
alcoxi(I -4C);

siempre y cuando el nümero de Ætomos contiguos en la cadena mÆs corta entre los dos Ætomos denitrogeno a los cuales R4 estÆ unido, estØ en el rangode4a 16;

R5 representa hidrOgeno o alquilo(1-4C);

R6 es -NR6aCR6b(0) o CR6cRedOR6e y R7 es hidrOgeno; o R6 y R7 juntos forman -N R7aC(0)CR7b=CR7c, CR7d=CR7e-C(0)-NR71-, -N R7C(0)- CRThR71CR71R7k o CR7R7mCR7n1R70C(0)NR7-;

cada uno de R6, R6b, R6C, R6d y es independientemente hidrOgeno o alquilo(1-4C); y

cada uno de RTa, Rlb, R7c, RTd, R7, R7, R7, R71’, R7’, R7, R7k, R71, R7’’,
R7, R7° y R7 es independientemente hidrOgeno o alquilo(1-4C);

o una sal farmacØuticamente aceptable, o solvato a estereoisOmero
 deeste.

En otro de sus aspectos de composicion, esta invenciOn estÆ dirigida
a un compuesto de formula II:

en donde

R4 es como se definiO aqul (incluyendo cualquier realizaciOn especIfica o preferida);

este.

W representa 0 o NH;
a una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de

En ya otro de sus aspectos de composiciOn, esta invenciôn estÆ dirigida a un compuesto de formula Ill:

31

mj?

OH
H
Y,

NH

40 en donde

Wes como se definiO aqul (incluyendo cuiquier realizaciOn especIfica
0 preferida);

este.

W representa 0 o NH;
o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de

En aUn otro de sus aspectos de composiciOn, esta invención estÆ dirigida a un compuesto de formula IV:

4

C

0 NR4

en donde

R4 es como se definiO aqul (incluyendo cualquier realización especIfica a preferida);

7

W represents 0 o NH; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este.

En otro de sus aspectos de composición, esta invenciOn estÆ dirigida
a una composiciOn farmacØutica que comprende un vehIculo farmacØuticamente aceptable y una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este. Tales composiciones farmacØuticas pueden opcionalmente contener otros agentes terapØuticos. En consecuencia, en una realizaciOn, esta invenciOn estÆdirigida a una composiciOn farmacØutica en donde la composicion comprende ademÆsuna cantidad terapØuticamente efectiva de un agente esteroidal anti-inflamatorio, tal como un corticoide.

Los compuestos de esta invenciOn poseen actividad agonista del receptor adrenergico P2 y antagonista del receptor muscarInico. En consecuencia, los compuestos de formula I son Utiles en el tratamiento de desordenes pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de mØtodo, esta invenciOn estÆ dirigida a un mØtodo para el tratamiento de un desorden pulmonar, el mØtodo comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este.

Adicionalmente, en otro de sus aspectos de mØtodo, esta invenciOn estÆ dirigida a un mØtodo para proveer broncodilataciOn en un paciente, el mØtodo comprende administrar a un paciente que requiere broncodilataciôn, una cantidad terapØuticamente de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este.

Esta invención estÆtambiØn dirigida a un mØtodo para el tratamiento
de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, el mØtodo comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este.

Como los compuestos de esta invención poseen actividad agonista
del receptor adrenergico P2 y antagonista del receptor muscarInico, tales compuestos son tambiØn ütiles como herramientas de investigación. En consecuencia, en ya otro de sus aspectos de mØtodo, esta invenciôn estÆ dirigida a un mØtodo para usar un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisômero de este, como una herramienta de investigaciOn para el estudio de un sistema o muestra biolOgica, a para descubrir nuevos compuestos qulmicos que tienen actividad agonista del receptor adrenØrgico P2 y antagonista del receptor 0

Esta invención tambiØn estÆ dirigida a los procesos e intermediarios novedosos ütiles para preparar los compuestos de formula I o una sal farrnacØuticamente aceptable o solvato a estereoisOmero de estos. En consecuencia, en otro de sus aspectos de mØtodo, esta invenciOn estÆ dirigida a un proceso para preparar un compuesto de formula I, el proceso cornprende:

(a) reacciOn de un compuesto de formula 1 o una sal de este, con
un compuesto de formula 2;

if
(b) reacción de un compuesto de formula 3 o una sal de este, con
un compuesto de formula 4;

(c) acoplamiento de un compuesto de formula 5 con un compuesto
de formula 6;

(d) para un compuesto de formula I, en donde R5 representa un
Ætomo de hidrOgeno, la reacciOn de un compuesto de formula 3 con un compuesto de formula 1 0 un hidrato de este, en presencia de un agente reductor;

(e) la reacciOn de un compuesto de formula 1 con un compuesto
de formula 8 o un hidrato de este, en presencia de un agente reductor;

C
9

(f) la reacciOn de un compuesto de formula 9, con un compuesto
de formula 10; o

(g) la reacciOn de un compuesto de formula ii 0 Ui hidrato de
este, con un compuesto de formula 10, en presencia de un agente reductor;

y luego remover cualquier grupo protector para formar un compuesto
de formula I; en donde los compuestos de formula 1-11 son como se definen
all!.

4 En una realización, el proceso anterior comprende ademÆs el pasode
formar una sal farmacØuticamente aceptable de un compuesto de formula I.
En otras realizaciones, esta invenciOn estÆ dirigida a los otros procesos
descritos aqul; y al producto preparado por cualquiera de los procesos
descritos aqul.

Esta invenciOn estÆ tambiØndifida a un compuesto de formula I o una
sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este, para uso en terapia o como un medicamento.

Adicionalmente, esta invenciOn estÆ dirigida al uso de un compuesto
de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este, para la fabricaciOn de un medicamento; especialmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden pulmonar.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En uno de sus aspectos de composiciOn, esta invención estÆ dirigida
a derivados de bifenilo novedosos de formula I o sales farmacØuticamente aceptable o solvatos o estereoisOmeros de estos. Estos compuestos contienen uno o mÆs centros quirales y por lo tanto, esta invenciOn estÆ dirigida a mezclas racØmicas; estereoisOmeros puros (i.e., enantiOmeros o diastereOmeros); mezclas enriquecidas de estereoisOmeros y similares, a menos que se indique de otra forma. Cuando se muestre o nombre un estereoisOmero particular aqul, el experto en la tØcnica entenderÆ que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisOmeros en

10

las composiciones de esta invenciOn, a menos que se indique de otra forma, siempre y cuando la utilidad de la composiciOn, como un todo, no sea eliminada por la presencia de tales otros isOmeros.

En particular, los compuestos de formula I contienen un centro quiral
en el Ætomo decarbono indicado con el sImbolo

*

en la siguiente formula:

En una realizaciOn de esta invenciOn, el ªtomo de carbono identificado

con el simbolo * tiente la configuración (R). En esta realizaciOn, se prefiere que los compuestos de formula I tengan la configuracion (R) en el Ætomode carbono identificado con el simbolo

*

o estÆ enriquecido en una forma
estereoisomØrica que tiene la configuracion (R) en este Ætomode carbono. En otra realizaciOn de esta invenciOn, el Ætomo decarbono identidicado con

el simbolo * tiente la configuracion (S). En esta realizaciOn, se prefiere que los compuestos de formula I tengan Ia configuraciOn (S) en el âtomo de carbono identificado con el simbolo *

o estÆ enriquecido en una forma
estereoisomØrica que tiene la configuraciOn (S) en este Ætomo decarbono. En algunos casos, con el fin de optimizar la actividad agonista adrenØrgica 2, de los compuestos de esta invenciOn, se prefiere que el Ætomo de carbono identificado con el sImbolo *

tenga la configuraciOn (R).

Los compuestos de formula I tambiØn contienen varios grupos bÆsicos (e.g., grupos amino) y por lo tanto, los compuestos de formula I pueden existir como la base libre o en diferentes formas de sal. Todas estas formas de sales estÆn incluidas en elalcance de esta invenciôn. Adicionalmente, los solvatos de los compuestos de formula I o sales de estos estÆn incluidas en el alcance de esta invención.

Adicionalmente, cuando sea aplicable, todos los isOmeros cis-trans 0
EIZ (isOmeros geometricos), formas tautomØricas y formas topoisomØricas

11

de los compuestos de formula I estÆn incluidas en el alcance de esta invenciOn, a menos que se especifique de otra forma.

La nomenclatura usada aqul para nombrar los compuestos de esta invenciOn e intermediarios de estos han sido generalmente derivados usando el software disponible comercialmente AutoNom (MDL, San Leandro, California). Tipicamente, los compuestos de formula I en donde W es 0 han sido nombrados como derivados de ester de Æcidobifenil-2-ilcarb6mico; y los compuestos de formula I en donde W es NW’ han sido nombrados como derivados de urea.

Real izaciones Representativas

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proveer ejemplos representativos de diferentes aspecos y realizaciones de esta invenciOn. Estos valores representatives pretenden definir major e ilustrar tales aspectos y realizaciones, y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de esta invenciOn. En este aspecto, la representaciOn que un valor o sustituyente particular es preferido no pretende de ninguna forma excluir otros valores o sustituyentes de esta invenciOn, a menos que se indique especIficamente de otra forma.

En realizaciones particulares de los compuestos de formula I, a y b
son independientemente 0, 1 o 2; incluyendo 0 o 1. En una realizaciOn, a y b son ambos 0.

Cuando estÆn presentes,cada R1 puede estar en la posición 2, 3, 4, 5
o 6- del anillo fenilo al cual estÆ unido. En una realizaciOn, cada R1 es

seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), halo, OR1 y _’fl; tal como metilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y similares. Valores particulares para R1 son fluoro o cloro.

Cuando estÆn presentes,cada R2 puede estar en la posicion 3, 4, 5 o
6- sobre el anillo fenileno al cual estÆunido (cuando el Ætomo decarbono en el anillo fenileno unido al Ætomo denitrógeno estÆ en Iaposición 1). En una realización, cada R2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), halo, -OR2a y tal como metilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, metoxi,

r
12

amino, metilamino, dimetilamino y similares. Valores particulares para R2 son Nor o cloro.

Cada,a R, R, Id R1,eR, R y Rig y R2, R2b, R2C, R2d, R2, R, R2g como se usan en R’ y R2, respectivamente, es independientemente hidrOgeno, alquilo(1-4C) o fenil-alquilo(1-4C); tal como hidrogeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo o bencilo. En una realizaciOn, estos grupos son independientemente hidrogeno o alquilo(1-3C). En otra realizaciOn, estos grupos son independientemente hidrOgeno, metilo o etilo.

En una realizaciOn de esta invenciOn, W es 0. En otra realizaciOn, W
es NW.

Generalmente, se ha encontrado que los compuestos en los cuales W representa 0, exhiben particularmente alta afinidad para los receptores muscarmnico y adrenergico P2. En consecuencia, en una realización particular de esta invenciOn, W representa preferiblemente 0.

Refiriendose a W, se puede hacer menciOn particular de compuestos
en donde W estÆ unido al anillopiperidina en la posiciOn 4- con respecto al Ætomo denitrOgeno del anillo piperidina.

Cuando W es NW’, Wa es hidrôgeno o alquilo(1-4C); tal como hidrogeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una realizaciOn, Wa es hidrOgeno o alquilo(1-3C). En otra realizaciOn, Wa es hidrogeno, metilo o etilo; tal como hidrOgeno o metilo. En aün otra realizaciOn, Wa es hidrOgeno y NWa es NH.

En una realizaciOn particular de los compuestos de formula I, c es 0, 1
o 2; incluyendo 0 o 1. En una realización, c es 0.

En una realizaciOn, cada R3 estâ en la posiciOn 3, 4 o 5- sobre el anillo piperidina (en donde el Ætomo de nitrOgenodel anillo piperidina esyÆ em la posiciOn 1). En otra realizaciOn, R3 estÆ en la posiciOn 4- sobre el anillo piperidina. En un aspcecto particular de estas realizaciones, cada R3 es

13

seleccionado independientemente de alquilo(1-4C); tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n- butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En otro aspecto, cada R3 es independientemente metilo o etilo.

En otra realización, R3 estÆ en laposiciOn 1- del anillo piperidina, i.e., sobre el Ætomo de nitrOgeno del anillo piperidina formando asI una sal de amina cuaternaria. En un aspecto particular de esta realizaciOn, cada R3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C); tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En otro aspecto, cada R3 es independientemente metilo o etilo.

En aUn otra realización, dos grupos R3 estÆn unidos para formar un grupo alquileno(1-3C) o alquenileno (2-30). Por ejemplo, dos grupos R3 en las posiciones 2 y 6- sobre el anillo piperidina pueden estar unidos para formar un puente de etileno (i.e., el anilo piperidina y los grupos R3 forman un anillo 8-azabiciclo[3.2.1]octano); a dos grupos R3 en las posiciones I y 4-sobre el anillo piperidina pueden estar unidos para formar un puente de etileno (i.e., el anillo piperidina y los grupos R3 forman un anillo 1-azabiciclo [2.2.2]octano). En esta realizaciOn tambiØn pueden estar presentes otros grupos R3 como de definieron aquI.

En aCm otra realizaciOn, dos grupos R3 estÆn unidos para formar im grupo oxiran-2,3-diilo. Por ejemplo, dos grupos R3 en las posiciones 2 y 6-sobre el anillo piperidina pueden estar unidos para formar un anillo 3-oxatriciclo[3.3.1.024]nonano). En esta realizaciOn tambiØn pueden estar presentes otros grupos R3 como de definieron aqul.

Cada R3a, R3b, R3c, R3d, R3, R3f y R3g coma se usa aqul en R3 es independientemente hidrogeno a alquilo(1-4C); tal como hidrOgeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una realizaciOn, estos grupos son independientemente hidrOgeno o alquilo(1-3C). En otra realizaciôn, estos grupos son independientemente hidrOgeno, metilo 0 etilo.

En una realizaciOn de los compuestos de formula I, R5 es hidrOgeno o alquilo(1-4C); tal como hidrOgeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En otra realización, cada R5 es

’4
14

independientemente hidrOgeno, metilo o etilo. En una realizciOn particular, R5 es hidrogeno.

En una realizaciOn de esta invenciOn, R6 es -NR6aCR6b(0) y R7 es
hidrOgeno, en donde cada uno de R6a y R6es independientemente hidrOgeno o alquilo(1-4C), tal como hidrogeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una realización, estos grupos son independientemente hidrógeno o alquilo(1-3C). En otra realizaciOn, estos grupos son independientemente hidrogeno, metilo o etilo. Un valor particular para R6 en esta realización es -NHCHO.

En otra realizaciOn, R6 y R7 juntos forman-NRThC(0)CR7b=CRTc, CR7d=CR7eC(0)NR7-, -N 0 cR7R7mcR71R70 C(0)-NR7-; en donde cada uno de R7, R71’, R7C, R7c1, R7, R7, R7, R7h, R7, R, RTk, R71, R7, R7, R7° y R7P es independientemente hidrOgeno 0 alquilo(1-4C); tal como hidrOgeno, metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una realizaciOn, estos grupos son independientemente hidrogeno o alquilo(1-3C). En otra realización, estos grupos son independientemente hidrogeno, metilo o etilo. Valores particulares para R6 y R7 en esta realización son R6 y R7 juntos forman -NHC (0)-CH=CH-, -CH=CH-C(0)-NH-, -CH2-CH2-C(0)NH- o -NHC(0)-CH2-CH2-; incluyendo cuando R6 y R7 juntos forman -NHC(0)-CHCH- o -CHCH-C

OF is (0)-NH-; y en particular, cuando R6 y R7 forman juntos
(i.e., el Ætomo de nitrOgeno estÆ unido en R6 y el Ætomo de carbono estÆ unido a R7 para formar, junto con el anillo hidroxifenilo al cual R6 y R7 estÆn unidos, un grupo 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo).

En los compuestos de formula I, R4 es un grupo divalente de formula:

- (R4a)d_(Al)e(R4b)rQ(R4C)g(A2)h_(R4C)i_

en donde R4, A", R4b, Q, R4C, A2, R4d9 d, e, f, g, h e i estÆn unidos como se definiO aqul. En el compuesto de esta invención, los valores de cada uno de los componentes R4, A", R4b, Q, R4C, A2 y R4d son seleccionados de forma que el nümero de Ætomos contiguos en la cadena mÆscorta entre los dos Ætomos denitrOgeno a Ia cual R4 estÆunido, estÆ en

15

el rango de 4 a 16, (especIficamente, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 150 16); incluyendo 8, 9, 10, 11, 12, 130 14; tal como 8, 9, 10 II; o9 0 10. Al seleccionar los valores paracada variable en R4, los expertos en la tØcncia apreciarÆn que loscalores deben ser seleccionados de forma que se forme un grupo qulmicamente estable.

Al determinar el nUmero de Ætomoscontiguos en la cadena mÆs cotta entre los dos Ætomos de nitrOgeno a los cuales R4 estÆ unido, cada Ætomo contiguo de la cadena es contado consecutivamente partiendo del primer Ætomoen el grupo R4 adyacente al nitrOgeno del anillo piperidina que termina con el Ultimo Ætomo en el grupo R4 adyacente al nitrOgeno del grupo aminohidroxietilo. Cuando son posibles dos o mÆs cadenas, la cadena mÆs cotta se usa para determinar el nümero de Ætomos contiguos. Como se muestra a continuaciOn, por ejemplo, cuando R4 es -(CH2)2-NHC(0)-CH2-(fen-1,4-ilen)-CH2-, hay 10 Ætomos contiguos en la cadena mÆs cotta contados consecutivamente partiendo del primer Ætomo en el grupo R4 adyacente al nitrOgeno del anillo piperidina que termina con el Ultimo Ætomo en el grupo R4 adyacente al nitrOgeno del grupo aminohidroxietilo, como se muestra a continaciOn:

10

HThN4J1 2
I

En una realización de R4, R4a es seleccionado de alquileno(1-I0C), alquenileno (2-b C) y alquileno(2-IOC), en donde el grupo alquileno estÆ no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(l-4C), hidroxi y fenilo. Ejemplos representativos de valores particulares para R41 son -(CH2)2-, -(CH2)3-,

- (CH2)4-, -(CH2)5-, -(CH2)6-, -(CH2)7-, -(CH2)8-, -(CH2)9-, -(CH2)10-,

-(CH2)CH(CH3)-, -(CH2)C(CH3)2-, y -(CH2)2C(fenil)2-. En otro aspecto, R42 es

- (CH2)C(=CH2)-.

En una realización d es 1.

16

En una realizaciOn, A1 es un grupo cicloalquileno(3-7C) opcionalmente sustituido; incluyendo un grupo ciclohexileno, tal como ciclohex-1,4-ileno y ciclohex-1,3-ileno; y un grupo ciclopentileno, tal como ciclopent-1,3-ileno.

En otra realizaciOn, A’ es un grupo arileno (6-1C) opcionalmente sustituido, incluyendo n grupo fenileno, tal como fen-1,4-ileno, fen-1,3-ileno y fen-1,2-ileno; y un grupo naftileno, tat como naft-1,4-ileno y naft-1,5-ileno.

En ya otra realizaciOn, A’ es un grupo heteroarileno (2-9C) opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo piridileno, tal como pirid-1,4-ileno; un grupo furileno, tal como fur-2,5-ileno y fur-2,4-ileno; un grupo tienileno, tal como tien-2,5-ileno y tien-2,4-ileno; y un pirrolileno, tal como pirrol-2,5-ileno y pirrol-2,4-ileno.

En aCm otra realización, A’ es un grupo heterocicleno (3-6C) opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo piperidinileno, tal como piperidin-1,4-ileno; y un grupo pirrolidinileno, tat como pirrolidin-2,5-ileno

En una realización particular, A’ es un fenileno, tienileno, ciclopentileno, ciclohexileno a piperidinileno opcionalmente sustituido.

En una realizaciOn e es 0.

En una realizaciOn particular, R41 es alquleno(1-5C). Ejemplos representativos de valores particulares para R4 con -CH2-, -(CH2)2-,
- (OH2)3-, -(CH2)4-, -(CH2)5-; incluyendo metileno, etileno y propileno.

En una realizaciOn f es 0.

En una realizaciôn particular, Q es seleccionado de un enlace,
N(Qa)C(0), C(0)N(Q, N(Qc)S(0)2S(0)2N(Q, N(Qe)C(0)N(Q, -OC(0)N(Q)-, -N(Q1)C(0)0- o -N(Q’); tat como cuando Q es un enlace,
o C(0)N(Qb). Ejemplos representativos de valores particulares
para Q son un enlace, 0, NH, -C(0)NH-, -C(0)N(CH3)-, -NHC(0)-,
- N(CH3)C(0)-, -S(0)2NH-, -S(0)2N(CH3)-, -NHS(0)2-, -N(CH3)S(0)2- y
- NHC(0)NH-. Otro ejemplo de un valor para Q, junto con R4C, es
-C(0)(piperidin-1,4-ileno).

17 i\

En una realización, Qa Qb, QC, Qd, Qe Qf Qh Q1,Qi, Qkson cada
uno seleccionado independientemente de hidrogeno y alquilo(1-6C), en donde el grupo aiquilo estÆno sustituido o sustituido con I a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C). Por ejemplo, Qa Qb QC Qd Qe Qf, Qh Q!,Qi y Qkson cada uno seleccionado independientemente de hidrogeno, y alquilo(I-3C), incluyendo hidrOgeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Un ejemplo de un valor para cada uno de Qa, Qb QC Qd Qe Qf, Q9 Qh Qi QJ y Qk es hidrOgeno.

En otra realizaciOn, Qa Qb, QC Qd, Qe Qf, Qh, Qi Qi y Qk junto con
el Ætomo de nitrogeno y el grupo R4 o R4C al cual estÆn unidos, formab un grupo azacicloalquileno do 4-6 miembros. Por ejemplo, Qa y Qb junto con el Ætomo de nitrOgeno y el grupo R4b o R4c al cual estÆn unidos, forman un grupo piperidin-4-ileno. A manera do ilustraciOn, cuando Q representa
N(Qa)C(0) Qa junto con el Ætomode nitrOgeno y el grupo R4 al cual estÆ
unido, forma un grupo piperidin-4-ileno, R4 Os Ufl grupo de formula:

- (R4a)d(A1)._ I)N_ C(0)4R.(A2)h(R4d)j -
Igualmente, cuando Q representa -C(0)N(Qb)_ y Qb junto con el Citorno
do nitrOgeno y el grupo R4C al cual estÆ unido, forma un grupo piperidin-4-ileno, R4 es un grupo do formula:

_ (R4)d(Al).(R41)fC(0)_0(A2-

En una realizaciOn particular, R4C Os alquileno(I-5C). Ejemplos representativos de valores particulares para R4 son -CH2-,-(CH2)2-,
- (CH2)3-, -(CH2)4-,-(CH2)5-; incluyendo metileno, etileno y propileno.

En una realización, A2 es un grupo cicloalquileno(3-7C) opcionalmente sustituido; incluyendo un grupo ciclohexileno, tal como ciclohex-I,4-ileno y ciclohex-I,3-ileno; y un grupo ciclopentileno, tal como ciclopent-I,3-ileno.

18

En otra realizaciOn, A2 es un grupo arileno (6-1C) opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo fenileno, tat como fen-1,4-ileno, fen-1,3-iteno y fen-1,2-ileno; y un grupo naftiteno, tal como naft-1,4-iteno y naft-1,5-iteno.

En ya otra realizaciOn, A2 es un grupo heteroarileno (2-9C)
opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo piridileno, tat como pirid-1,4-
ileno; un grupo furileno, tat como fur-2,5-ileno y fur-2,4-ileno; un grupo
tienileno, tat como tien-2,5-ileno y tien-2,4-ileno; y un pirrolileno, tat como pirrol-2,5-ileno y pirrol-2,4-ileno.

p En aUn otra realizaciOn, A2 es un grupo heterocicleno (3-6C)
opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo piperidiniteno, tat como piperidin-1,4-iteno; y un grupo pirrotidinileno, tal como pirrolidin-2,5-ileno.

En una realizaciOn particular, A2 es fenileno, tienhteno, ciclopentiteno,
ciclohexileno o piperidiniteno opcionalmente sustituido.

A manera de itustraciOn, A1 o A2 o ambos pueden ser fenileno, tat
como fen-1,4-iteno o fen-1,3-iteno, en donde et grupo fenileno estÆ no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, atquilo(I-4C), alcoxi(I-4C), -S-alquilo(I-4C), -S(0)-alquito(I -4C), -S(0)2-alquilo(I -4C), -C(0)Oatquito(l -4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi. Ejemptos representativos incluyen fen-I,3-iteno, fen-I,4-ileno, 4-clorofen-1,3-iteno, 6-ctorofen-I,3-iteno, 4-metilfen-I,3-iteno, 2-fluorofen-I,4-ileno, 2-clorofen-I,4-iteno, 2-bromofen-I,4-iteno, 2-yodofen-I,4-ileno, 2-metilfen-I,4-iteno, 2-metoxifen-I,4-ileno, 2-trifluorometoxifen-1,4-iteno, 3-nitrofen-I,4-ileno, 3-clorofen-1,4-iteno, 2,5-difluorofen-I,4-iteno, 2,6-diclorofen-I,4-ileno, 2,6-diyodofen-1,4-ilene, 2-cloro-6-metilfen-I,4-ileno, 2-ctoro-5-metoxifen-I,4-iteno, 2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-iteno.

Alternativamente, A’ a A2 a a,bos pueden ser cictopentileno o cictohexitono; en donde el grupo ciclopentileno o ciclohexileno estÆ no sustituido a sustituido con atquilo(I-4C). Ejemptos representativos incluyen cis-ciclopent-b,3-iteno, trans-cictopent-1,3-ileno, cis-cictohex-1,4-ileno trans-cictohex-I,4-ileno. A’ a A2 a ambos pueden tambiØn ser tieniteno o

19 T

piperidinileno opcionalmente sustituido, por ejemplo, tien-2,5-ileno o piperidin-1,4-ileno.

En una realizaciOn, R4 es seleccionado de alquileno(1-I0C), alquenileno(2-I0C) y alquinhleno (2-1C), en donde el aiquileno estÆ no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), hidroxi y fenilo. Ejemplos representativos de valores particulares para R4 son -(CH2)-, -(CH2)2-,
- (CH2)3-, -(CH2)4-, -(CH2)5-, -(CH2)6-, -(CH2)7-, -(CH2)8-, -(CH2)9-, -(CH2)10- y
-(CH2)CH(CH3)-(CH2)-C(CH3)2-(CH2)2--

41

En una realizaciOn particular, R4 es un grupo divalente de formula:
en donde R4 es alquileno(4-I0C). En un aspecto de esta realizaciOn, R4 es un grupo divalente de formula: -(CH2)1- en donde j es 8, 9 0
10. Ejemplos de valores particulares para R4 en esta realizaciOn son
- (CH2)4-, -(CH2)5-, -(CH2)6-, -(CH2)7-, -(CH2)8-, -(CH2)9, y -(CH2)10-; incluyendo
- (CH2)5-,-(CH2)9 y -(CH2)10--

En otra realizaciOn particular, R4 es un grupo divalente de formula:

en donde R4 es alquileno(1-I0C), tal como -(CH2)-,
A2 es arileno (6-1C), tal como fen-1,4-ileno o fen-1,3-ileno, o heteroanleno (2-9C), tal como tien-2,5-ileno o tien-2,4-ileno; y R4 es alquileno(1-I0C), tal como -(CH2)-, -(CH2)2-, -(CH2)3-. Ejemplos de valores particulares para R4 en esta realización son -(CH2)-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)-(fen-1,4-ileno)-(CH2)2-; -(CH2)-(fen-1,4-ileno)-(CH2)3-;
- (CH2)2-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)2-(fen-1,4-ileno)-(CH2)2-; -(CH2)2-(fenil-
I,4-ileno)-(CH2)3-; -(CH2)3-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)3-(fen-1,4-ileno)- (CH2)2-, -(CH2)3-(fen-1,4-ileno)-(CH2)3-, -(CH2)4-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)4-(fen-1,4-ileno)-(CH2)2- y -(CH2)4-(fen-1,4-ileno)-(CH2)3-.

En ya otra realizaciOn particular, R4 es un grupo divalente de formula:

_(R4a)d_Q_(A2)h_(R4d

20

en donde Q es -0- o N(Qk); Qk es hidrOgeno o alquilo(1-3C), tal como metilo o etilo; R4 es alquileno(1-I0C), tal como -(CH2)-, -(CH2)2-,
- (CH2)3-; A2 es arileno(6-I0C), tal como fen-1,4-ileno o fen-1,3-ileno, o heteroarileno(2-9C), tal como tien-2,5-ileno o tien-2,4-ileno; y R4 es alquileno(1-I0C), tal como -(CH2)-, -(CH2)2-, -(CH2)3-. Ejemplos de calores particulares para R4 en esta realización son -(CH2)2-0-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)2-0-(fen-1,4-ileno)-(CH2)2-; -(CH2)2-0-(fen-1,4-ileno)-(CH2)3-; -(CH2)3-0-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)3-0-(fen-1,4-ileno)-(CH2)2-; -(CH2)3-0-(fen-1,4-ileno)-(CH2)3-; -(CH2)2-N H-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)2-N H-(fen-1 74-ileno)-(CH2)2-; -(CH2)2-N H-(fen-1,4-ileno)-(CH2)3-; -(CH2)3-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH2)-; -(CH2)3-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH2)2- y

En ya otra realizaciOn particular, R4 es un grupo divalente de formula:

_ (R4a)d_(Al)e_(R4b)rQ_(R4C)g_(A2)h_(R4C)i

en donde Q es o C(0)N(Qb). Un valor particular para R4
en esta realización es la formula:

$ (CH2)m

en donde m es un entero de 2 a 10; y n es un entero de 2 a 10; siempre y cuando que m + n sea un entero de 4 a 12. En esta formula para R4, d y g son I y e, f, h e I son 0; y R4aes -(CH2)m-, R4C es -(CH2)- y Q es -C(0)NH-. Valores particulares para m son 2 o 3; y para n, 4, 5 o 6.

Otro valor particular para R4 es la formula:

 (CH2)0__C-1__.Q_._(cH2)_

21

en donde o es un entero de 2 a 7; y p es un entero de I a 6; siempre y cuando que o + p sea un entero de 3 a 8. En esta formula para R4, d, h e i son I y e, f y g son 0; y es -(CH2)0-, A2 es fen-I,4-ileno, R4 es -(CH2)- y Q is -C(0)NH-. Valores particulares para o son 2 o 3; y para p, 1 0 2. En esta realizaciOn, wi grupo fen-I,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se definiO aqul para A2.

Otro valor particular para R4 es la formula:

- (CK2)q (CH2) -

en donde q es un entero de 2 a 6; r es un entero de I a 5; y s es un entero de I a 5; siempre y cuando que q + r + s sea un entero de 4 a 8. En esta formula para R4, d, g, h e i son I, y e y f son 0; y R4a es (CH2)q, We es -(CH2)-, A2 es 1,4-fenileno, R4 es -(CH2)- y Q es -C(0)NH-. Valores particulares para q son 2 o 3; para r, 1 o 2; y para s, 1 o 2. En esta realizaciOn, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se definiO aqul para A2.

Otro valor particular para R4 es la formula:

- (CH2)--(CH2)

en donde t es un entero de 2 a 10; y u es un entero de 2 a 10; siempre
y cuando que t + u sea un entero de 4 a 12. En esta formula para R4, d y g son I, y e, f, h e i son 0; y R4a es -(CH2)7, R4 es -(CH2)- y Q es -NHC(0)-. Valores particulares para t son 2 o 3; y para u, 4, 5 o 6.

22

Otro valor particular para Wes la formula:

if
- (CH2LHCO(CH2),

en donde v es un entero de 2 a 7; y w es un entero de I a 6; siempre
y cuando que v + w sea un entero de 3 a 8. En esta formula para R4, d, h e I
son I, y e, f y g son 0; y es -(CH2)-, A2 es I,4-fenileno, R4 es-(CH2) y
Q es -NHC(0)-. Valores particulares para v son 2 o 3; y para w, 1 o 2. En
. esta realizaciOn, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido
como se definiO aqul para A2.

Otro valor particular para R4 es la formula:

- (CHC (CH2)v --O(CHA

en donde x es un entero de 2 a 6; y es un entero de I a 5; y z es un
entero de I a 5; siempre y cuando que x + y + z sea un entero de 4 a 8. En
esta formula para R4, d, g, h e i son 1, y e y f son 0; y R4 es -(CH2)-, R4C es
, -(CH2)-, A2 es I,4-fenileno, R4 es -(CH2)- y Q es -NHC(0)-. Valores
. particulares para x son 2 o 3; para y, i o 2; y para z, 1 o 2. En esta
realizaciOn, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido
como se definiO aqul para A2.

A manera de ilustraciOn, R4 puede ser seleccionado de:

-(CH2)7-;

- (CH2)1 o-;
- (CH2)1 1 -;

-(CH2)2C(0)NH(CH2)5-;
-(CH2)2N(CH3)C(0)(CH2)5-;
-(CH2)2C(0)NH(fen-I,4-ileno)CH2-; -(CH2)2NHC(0)(fen-1,4-ileno)CH2-;

23

- (CH2)2NHC(0)NH(CH2)5;
- (CH2)3NHC(0)NH(CH2)5-;

- (CH2)2C(0)N HCH2(ciclohex-1,3-ileno)CH2-;
- (CH2)2NHC(0)(ciclopent-1,3-ileno)-;
- (CH2)2NHC(0)NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
I -[-(CH2)2C(0)](piperidin-4-iI)(CH2)2-;
- (CH2)2NHC(0)(trans-ciclohex-1,4-ileno)CH2-;
-(CH2)2NHC(0)(cis-ciclopent-1,3-ileno)-;
I -[-(CH2)2NHC(0)](piperidin-4-iI)(CH2)2-; -CH2-(fen-1,4-ileno)N H(fen-I,4-ileno)CH2-; -(CH2)2C(0)NHCH2(fen-1,3-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)N
- (CH2)2C(0)N H(cis-ciclohex-I,4-ileno)CH2-;
-(CH2)2C(0)NH(trans-ciclohex-1,4-ileno)CH2-; -(CH2)2N HC(0)(cis-ciclopent-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2N(CH3)C(0)(fen-1,3-ileno)CH2-;
-(CH2)2N(CH3)C(0)(trans-ciclohex-I,4-ileno)CH2-; -(CH2)2C(0)NH(fen-I,4-ileno)CH2-;
-(CH2)2C(0)N H(fen-1,4iIeno)C*H(CH3)(isOmero(S));
- (CH2)2C(0)NH(fen-1,4iIeno)C*H(CH3)(isomero(R));
2-[(S)-(-CH2-](pirrolidin-1 -iI)C(0)(CH2)4-; 2-[(S)-(-CH2-](pirrolidin-I -iI)C(0)(fen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)N H(4-clorofen-I
-CH2(2-fluorofen-I,3-ileno)CH2-;
-(CH2)2C(0)N H(4-metilfen-1,3-ileno)CH2-; -(CH2)2C(0)N H(6-clorofen-I,3-ileno)CH2-; -(CH2)2C(0)NH(2-clorofen-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)N H(2,6-diclorofen-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2NHC(0)NHCH2(fen-I,3-ileno)CH2-;
4-[-CH2-1(piperidin-I -ll)C(0)(fen-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)N(CH2CH3)(fen-I,4-ileno)CH2-;
I -[-(CH2)2NHC(0)(piperidin-4-ii)-;
- (CH2)2C(0)NH(fen-I,4-ileno)(CH2)2-;
-(CH2)2N HC(0)(tien-2,5-ileno)CH2-; -(CH2)2N(CH3)C(0)(3-nitrofen-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2N(CH3)C(0)(trans-ciclohex-I,4-ileno)-;
I -[-CH2(2-fluorofen-I,3-ileno)CH2](piperidin-4-iI)-;

24

5-[-(CH2)2N HC(0)}(pirid-2-iI)CH2-; -CH2-(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
-CH2-(tien-2,5-ileno)(CH2)3-;
- (CH2)2(fen-1,441eno)NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)2(fen-1,241eno)NH(fen-1,44leno)(CH2)2-;
I -[CH2(2-fluorofen-I,3-ileno)CH2](piperidin-4-iI)(CH2)2-; I -[CH2(2-fluorofen-I,3-ileno)CH2](piperidin-4-iI)CH2-; -(CH2)2C(0)NH(3-clorofen-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)NH(2-(CF30-)fen-I,4-ileno)CH2-;
-(CH2)2(fen-I,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;

- (CH2)2(fen-1,3-ileno)NH(fen-I
-(CH2)2C(0)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)NH(2-cloro-5-metoxifen-I,4-ileno)CH2-;
-(CH2)2C(0)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH2-; -(CH2)2C(0)N H(CH2)5-;
-(CH2)2N(CH3)S(0)2(fen-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)N H(2-bromofen-1,4-ileno)CH2-;
-(CH2)3(fen-I,4-ileno)NH(fen-I,4-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)3(fen-I,2-ileno)NH(fen-I,4-ileno)(CH2)2-;
I -[CH2(2-fluorofen-I,3-ileno)CH2](piperidin-4-iI)(CH2)3-;
- (CH2)2C(0)NH(2-metoxifen-I,4-ileno)CH2-;
-(CH2)5N H(fen-I
4-[-(CH2)2-1(piperidin-I -iI)(fen-I,4-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)2C(0)N H(fen-1,4-ileno)CH(CH3)(CH2)2-;
- (CH2)2(trans-ciclohex-I,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)2C(0)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2(fen-I,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)2C(0)N H(2,5-difluorofen-I,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2NHC(0)(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
I -[-CH2(pirid-2,6-ileno)CH2](piperidin-4-iI)CH2-; -(CH2)3N H (fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)2NH(naft-I,4-ileno)(CH2)2-;
-(CH2)30(fen-I,4-ileno)CH2-;
I -[-(CH2)31(piperidin-I,iI)CH2-; 4-[-(CH2)21(piperidin-I -iI)C(0)(fen-I,4-ileno)CH2-; -(CH2)3(fen-I,4-ileno)NHC(0)(CH2)2-;

I-

25

-(CH2)30(fen-1,4-ileno)(CH2)2-; 2-[-(CH2)2](bencimidazol-5-iI)CH2-; -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)NHC(0)(CH2)2-;
- (CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)NHC(0)(CH2)4-;
-(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)N HC(0)(CH2)5-; 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(CH2)2-;
-(CH2)5N HC(0)NH(fen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2N(CH3)(CH2)2(cis-ciclohex-1,4-ileno)-;
-(CH2)2C(0)N H(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)N H(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH2-;
4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(CH2)3-; 4-[-(CH2)21(piperidin-1
4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(CH2)5-1 -(CH2)2C(0)N HCH2(fen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2N HC(0)NHCH2(fen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2C(0)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH2-;
I -[-(CH2)30(fen-1,4-ileno)(CH2)2](piperidin-4-iI)-CH2-; -(CH2)2C(0)NHCH2(fen-1,3-ileno)(CH2)2-; -(CH2)20(fen-1,3-ileno)CH2-;
- (CH2)2N(CH3)C(0)CH20(fen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2N(CH3)C(0)CH20(fen-1,3-ileno)CH2-;
- (CH2)2N(CH3)C(0)(fur-2,5-ileno)CH2-;
-(CH2)2N(CH3)C(0)(tien-2,5-ileno)CH2-; -(CH2)20(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)N HC(0)(fen-1,4-ileno)CH2-;
- (CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)N HC(0)CH2O(fen-1,2-ileno)CH2-;
-(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)N HC(0)CH2O(fen-I,3-ileno)CH2-; -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)N HC(0)CH2O(fen-1,4-ileno)CH2-; -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)N HC(0)(fur-2,5-ileno)CH2-;
- (CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)NHC(0)(tien-2,5-ileno)CH2-;
4-[-(CH2)21(piperid in-I -H)C(0)CH20(fen-I,2-ileno)CH2-; 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)CH20(fen-I,3-ileno)CH2-; 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)CH20(fen-1,4-ileno)CH2-; 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(fur-2,5-ileno)CH2-; 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(tien-2,5-ileno)CH2-; -(CH2)2(fen-1,4-ileno)N HC(0)(fen-1,3-ileno)(CH2)2-;
- (CH2)2(fen-1,4-ileno)N HC(0)(fen-I,4-ileno)CH2-;

26

-(CH2)2(fen-1,4-ileno)NHC(0)(fen-I,2-ileno)CH2-; -(CH2)2(fen-I,4-ileno)NHC(0)CH2O(fen-I,3-ileno)CH2-; -(CH2)2(fen-I,4-ileno)NHC(0)CH2O(fen-I,4-ileno)CH2-; -(CH2)2(fen-I,4-ileno)NHC(0)(fur-2,5-ileno)CH2-; -(CH2)2(fen-I,4-ileno)NHC(0)(tien-2,5-ileno)CH2-; -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-ileno)NHC(0)(fen-I,3-ileno)CH2-; -(CH2)30(fen-I,3-ileno)CH2-;
-CH2CH(OH)CH2NH(fen-I,4-ileno)(CH2)2-; -(CH2)4NH(fen-I,4-ileno)(CH2)2-;
-(CH2)2C(0)N H(fen-I,4-ileno)CH2N HC(0)CH2-; -(CH2)2C(0)N H(fen-I,4-ileno)(CH2)2N -(CH2)2C(0)NHCH2(trans-ciclohex-I -(CH2)2NHC(0)(CH2)5-;
-(CH2)20(fen-I,3-ileno)O(CH2)2-; -(CH2)20(fen-I,2-ileno)O(CH2)2-; -CH2(fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH2-; -(CH2)2CONH(CH2)6-;
-(CH2)3(fen-1,4-ileno)(CH2)3-;
-(CH2)3(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
-(CH2)4(fen-1,4-ileno)(CH2)2-;
-(CH2)3(furan-2,5-ileno)(CH2)3-; -(CH2)2N(CH3)C(0)N H(fen-I,4-ileno)(CH2)2-;
4-(-(CH2)21(piperid in-I -il)C(0)NH(fen-I,4-ileno)(CH2)2-; -(CH2)3(fen-I,3-ileno)(CH2)3-;

- (CH2)3(tetrahidrofuran-2,5-ileno)(CH2)3-; y

-(CH2)20(fen-1,4-ileno)C(0)(CH2)2-.

Aqrupaciones SubqenØricas Representativas

Las siguientes formulas y agrupaciones subgenØricas pretenden proveer ejemplos representatives de diferentes aspectos y realizaciones de esta invenciôn y como tales, no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de esta invención, a menos de so indique de otra forma.

Un grupo particular de compuestos de formula I son aquellos revelados en la Solicitud Provisional U.S. No. 60/447,843, registrada el 14 de Febrero de 2003. Este grupo incluye compuestos de formula I; en donde:

27

aesOounenterodel a3;
cada R’ es seleccionado independientemente de alquilO(1-4C),

la alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo,
- C(0)OR, SR’, -S(0)R’’, -S(0)2R° y

cada uno de Rlb, Rd, R, Rlf y R19 es independientemente hidrOgeno o alquilo(1-4C);

besOounenterodel a3;
cada R2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C),

alquenhlo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, -OR2a, -C(0)0R21’, SR2c, -S(0)R2’, -S(0)2R2° y

cada uno de R2, R21, R2c, R2d, R2e, R2f y R29es independientemente
hidrOgeno o alquilo(1-4C);

W estÆunido a la posiciôn 3- o 4- con respecto al Ætomode nitrOgeno
en el anillo piperidina, y representa 0 o NWa;

Wa es hidrogeno o alquilo(1-4C);
C es 0 0 Ufl entero de I a 4;

cada R3 es un sustituyente sobre el carbono seleccionado independientemente de alquilo(I -4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C),

cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, -OR3a, C(0)OR3b, SR3c, S(0)R3d,

cada uno de R3, R3b, R3C, R3d, R3, R3f y R39es independientemente

hidrOgeno o alquilo(I-4C);

R4 es un grupo divalente de formula:

_(R4a)d_(Ai)e_(R4b)tQ_(R4C)g_(A2)h_(R4d)i_

en donde

28

cada d, e, f, g, h e i son cada uno seleccionado independientemente
de OyI;

R, R4b, R4C y R4d son cada uno seleccionado independientemente de aiquileno (1-1C), alquenileno(2-IOC) y alquinileno(2-IOC), en donde cada grupo aiquileno, alquenileno o aiquinileno estÆ nosustituido o sustituido con I a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1 -4C);

A1 y A2 son cada uno seleccionado independientemente de cictoalquileno(3-7C), arileno(6-I0C), heteroarileno(2-9C) y heterocicleno(3-6C); en donde cada cicloalquileno estÆ no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno estÆ no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

Q es seleccionado de un enlace, -0-, -C(0)0, -OC(0)-, -S-, -S(0)-,
-S(0)2-, N(Qa)C(0), C(0)N(Qb), -N(Q)S(0)2-, S(0)2N(Qd), -N(Q6)C(0)N (Qf), -OC(0)N(Q)- y -N(Q)C(0)0-;

Qa Qb, QC, Qd Qe Qf, Q9 Qh Q1 y Qi son cada uno seleccionado
independientemente de hidrogeno, alquilo(1-6C), A3 y alquileno(14C)-A4; en donde el grupo aiquilo estÆ no sustituido o sustituido con I a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el âtomo de nitrOgeno y el grupo R4 o R4C at cual estÆn unidos,forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A3 y A4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-1 OC), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo estÆ no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo estÆ nosustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi (1-4C);

29

siempre y cuando el nümero de Ætomos contiguos en Ia cadena mÆs corta entre los dos Ætomos de nitrogeno a los cuales R4 estÆ unido, estØ en el rango de 8 a 14;

R5 representa hidrOgeno o alquilo(1-4C);

R6 es -NR6aCR6b(0) y R7 es hidrOgeno; o R6 y R7 juntos forman CRld=CR7eC(0)NR7f,-NR79C(0)CR7h1R71CRTJR7k

o

cada uno de R6 y R6 es independientemente hidrogeno o alquilo(1-4C);y

cada uno de R7, R71’, Rlc, R7d, R7, R7, R79, R71’, R71, R7, R7k, R7, R7,
R7, R7° y R7P es independientemente hidrOgeno o alquilo(1-4C);
o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de

este.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos revelados en Pa Solicitud Provisional U.S. No. 60/467,035, registrada el I de Mayo de 2003. Este grupo do compuestos incluye compuestos de formula I;

endonde:

aes0ounenterodel a3;
cada R’ es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinhlo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, -oR"9 C(0)ORlb, SR’lc, S(0)Rld, -S(0)2R y NRR’;

Cada uno de RIa, Rb, R, R’, R1, R y R19 es independientemente hidrOgeno, alquilo (1-4C) o fenil-alquilo(1-4C);

bes0ounenterodel a3;
cada R2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, -OR,

C(0)OR2b, -SR2c, -S(0)R2’, S(0)2R2e y -NR2fR2g;

30

cada uno de R, R2b, R2C, R2d, R2, R2f y R29 es independientemente hidrOgeno o alquilo(1-4C);

W estÆ unidoa la posiciOn 3- o 4- con respecto al Ætomode nitrogeno Ætomo en elanillo piperidina, y representa 0 o NW’;

Wa es hidrogeno o alquilo(1-4C);
ces0ounenterodel a4;

cada R3 es un sustituyente sobre el Ætomo de carbono seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, 0R3, C(0)OR3b, -SR3C, S(0)R3d,

cada uno de R3, R3b, R3C, R3d, R3, R3’ y R39 es independientemente hidrOgeno o alquilo(1- 4C);

R4 es un grupo divalente de formula:

_(R4a)d_(Al)_(4b)Q_(R4C)g_(A2)_(R4d)j_

en donde

d, e, f, g, h, e i son cada uno seleccionado independientemente de 0 y
1;

R4a, R, R4C y R4 son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-I0C), alquenileno(2-I0C) y alquinileno(2-I0C), en donde cada grupo aiquileno, alquenileno o aiquinileno estÆ nosustituido o sustituido con I a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), flüor, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(I -4C);

A1 y A2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-I OC), heteroarileno(2-9C) y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno estâ no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(I-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno estÆ no sustituido o sustituido

31 :t\

con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

Q es seleccionado de un enlace, -0-, -C(0)0-, -OC(0)-, -S-, -S(0)-, -S(0)2-, _N(Qa)C(0)_, _C(0)N(Qb)_, -N(Q6)S(0)2-, _S(0)2N(Qd)_, _N(Qe)C(0)N (Qf), N(Q)S(0)2N(Qh1), -OC(0)N(Q’)- y -N(cY)C(0)O-;

Qa Qb, QC, Qd, Qe Qf, Qg Qh Qu y QJ son cada uno seleccionado independientemente de hidrogeno, alquilo(I -6C), A3 y alquileno(1 -4C)-A4; en donde el grupo aiquilo estÆ no sustituido o sustituido con I a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (14C); o junto con el Ætomo denitrogeno Ætomoy el grupo R4 o R4C al cual estÆn unidos,formar un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A3 y A4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-I0C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo estÆ no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(I-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo estª no sustituido o sustituido con I a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1 -4C);

S
siempre y cuando el nUmero de Ætomoscontiguos en la cadena mcis corta entre los dos Ætomos denitrOgeno a los cuales R4 estÆ unido, estØ en el rango de 4 a 14;

R5 representa hidrOgeno o alquilo(1-4C);

R6 es -NR6aCR6b(0) o CR6cR6dOR6e y R7 es hidrogeno; o R6 y R7 juntos forman NR7ac(o)cR71=cR7c, CR7d=CR7eC(0)NR7f, NR7C(0) CR7hR7iCR7JRlk o CR7R7mCR7h1R7oC(0)NR7-;

cada uno de R6, R61’, R6C, R6 y es independientemente hidrOgeno o alquilo(1-4C); y

cada uno de R7, R7b, R7c, R7d, R7°, R7, R7, Rlh, R7, R7’, R7k, R71, R7’’,
R7, R7° y R7P es independientemente hidrógeno o alquilo(1-4C);

32 -

o una sal farmacØuticamente aceptable, o solvato o estereoisómero
de este.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos en
donde: a es 0; b es 0; c es 0; W es 0; W estÆ unido en la posiciOn 4- del anillo piperidinilo; R5 es hidrOgeno; y R4, R6 y R7 son como se definieron
aqul; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de

estos.

Mn otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos en donde: a es 0; b es 0; c es 0; W es NH; W estÆunido en la posición 4- del anilo piperidinilo; R5 es hidrogeno; y R4, R6 y R7 son como se definieron aqul; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de estos.

Ya otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos en donde: a es 0; b es 0; c es 0; W es 0; W estÆ unidoen la posicion 4- al anillo piperidinilo; R4 es -(CH2)-, en donde j es 8, 9 a 10; R5 es hidrogeno; y R6 y R7 son coma se definieron aqul; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato a estereoisómero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos en donde: a es 0; b es 0; c es 0; W es NH; W estÆ unidoen la posicion 4- del anillo piperidinilo; R4 es-(CH2)1-, en donde j es 8, 9 o 10; R5 es hidrOgeno; R6 y R7 son coma se definieron aqul; a una sal farmacØuticamente aceptable o solvato a estereoisOmero de estos.

Ya otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos en donde: a es 0; b es 0; c es 0; W es 0; W estÆ unido en la posición 4- del anillo piperidinilo; R4 es -(CH2)2-C(0)NH-(CH2)5-; R5 es hidrOgeno; y R6 y R7 son como se definieron aquI; a una sal farmacØuticamente aceptable a solvato o estereoisOmero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos en donde: a es 0; b es 0; c es 0; W es NH; W estÆ unido en la posiciOn 4- del anillo piperidinilo; R4 es -(CH2)2-C(0)NH-(CH2)5-; R5 es hidrogeno; y R6 y R7 son coma se definieron aqul; o una sal farmacØuticamente aceptable 0 solvato a estereoisómero de estos.

33

Otro grupo particular de compuestos de formula I, son aquellos de formula II como se definieron aqul; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquelos de formula Ill como se definieron aqul; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos de formula IV como se definieron aqul; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos de formula II, III o IV como se definieron aqul, en donde el anillo piperidinilo estÆ sustituido en la posicion 4- con un grupo metilo; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de estos.

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

V

OH R4%)J
Fe OH

en donde W, R4, R6 y R7 son como se definen en la Tabla 1; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato de estos.

34 -

Tabla I
Ej. W R4 R6 R7
I NH -(CH2)9- (rac6mico)1 -NHC(0)CHCH-2
2 0 -(CH2)9- (racØmico) -NHC(0)CHCH-
3 0 -(CH2)9- -NHC(0)CH=CH-
4 0 -(CH2)9- -NHC(0)H H
5 0 -(CH2)9- -NHC(0)CH2CH2-
6 0 -(CH2)2C(0)NH(CH2)5- -NHC(0)CH=CH-
7 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)(CH2)5- -NHC(0)CH=CH-
8 0 -(CH2)2C(0)N H(fen-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
9 0 -(CH2)2NHC(0)(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
10 0 -(CH2)2NHC(0)NH(CH2)5- -NHC(0)CH=CH-
11 0 -(CH2)3NHC(0)NH(CH2)5- -NHC(0)CH=CH-
12 0 -(CH2)9- -CH20H H
13 NH -(CH2)9- -CH20H H
14 0 -(CH2)2C(0)N HCH2(ciclohex-1,3-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
15 0 -(CH2)2N HC(0)(c!s-ciclopent-1,3-ileno)- -N HC(0)CH2CH2-
16 0 -(CH2)2C(0)NH(2-clorofen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
17 0 -(CH2)2S(0)2NH(CH2)5- -NHC(0)CH=CH-
18 0 -(CH2)2N(CH3)S(0)2(fen-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
19 0 -(CH2)2NHC(0)NHCH2(fen-1,3-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
20 0 -(CH2)3(fen-1,4-ileno)NH(fen-1 74-

ileno)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

21 0 1 -[CH2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH21(piperidin-

4-iI)CH2-

- NHC(0)CH=CH-

22 0 -(CH2)30(fen-1,4-ileno)(CH2)2 -NHC(0)CHCH-
23 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
24 0 -(CH2)3(tien-2,5-ileno)(CH2)3- -NHC(0)CHCH-
25 0 -(CH2)2C(0)NH(2-cloro-5-metoxifen-1 74-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

26 0 -(CH2)7- -NHC(0)CH=CH-
27 0 -(CH2)8- -NHC(0)CH=CH-
28 0 -(CH2)2NHC(0)NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2 -NHC(0)CHCH-
29 0 1 -[-(CH2)2C(0)](piperidin-4-iI)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-

30 0 -(CH2)2NHC(0)(trans-ciclohex-1,4-
ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

31 0 -(CH2)2NHC(0)(cis-ciclopent-1,3-ileno)- -NHC(0)CHCH-
32 0 -(CH2)2NHC(0)NH(CH2)5- -NHC(0)H H
33 0 -(CH2)2NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
34 0 -(CH2)3NHC(0)NH(CH2)5- -NHC(0)H H
35 0 1 -[(CH2)2NHC(0)]piperidin-4-iI)(CH2)2- -N HC(0)CH=CH-
36 0 -CH2(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
37 0 -(CH2)2C(0)N HCH2(fen-1,3-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
38 NH -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
39 0 -(CH2)2C(0)N HCH2(pirid-2,6-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
40 0 -(CH2)2C(0)N H(cis-ciclohex-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
41 0 -(CH2)2C(0)N H(trans-ciclohex-1,4-
ileno)CH2-

- N HC(0)CHCH-

42 0 -(CH2)2NHC(0)(cis-ciclopent-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
43 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)(fen-1,3-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
44 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)(trans-ciclohex-1,4-
ileno)CH2-

- N HC(0)CHCH-

45 0 -(CH2)2C(0)N H(fen-1,4-ileno)CH2-
(racØmico)

- NHC(0)CHCH-

46 0 -(CH2)2C(0)N H(fen-1,4iIeno)C*H(CH3)
(isómero-(S))

- N HC(0)CHCH-

47 0 -(CH2)2C(0)N H(fen-1,4iIeno)C*H(CH3)
(is6mero-(R))

- NHC(0)CHCH-

48 0 2-[(S)-(-CH2-](pirrolidin-1 -iI)C(0)(CH2)4- -N HC(0)CHCH-
49 0 2-[(S)-(-CH2-](pirrolidin-1 -iI)C(0)(fen-1,4-

ileno)CH2-

- N HC(0)CHCH-

50 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)H H
51 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4iIeno)C*H(CH3)
(isOmero-(R))

- NHC(0)H H

52 0 -(CH2)2C(0)N H(4-clorofen-1,3-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
53 NH -(CH2)2C(0)N H(fen-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
54 NH I -[-(CH2)2C(0)(piperidin-4-iI)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-
55 NH -(CH2)2C(0)N HCH2(fen-1,3-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
56 0 -(CH2)(2-fluorofen-1,3-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
57 0 -(CH2)2C(0)N H(4-metilfen-1,3-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-

36

58 0 -(CI-12)2C(0)NH(6-clorofen-1,3-iieno)CH2- -NHC(0)CHCH-
59 0 -(CH2)2C(0)N H(2,6-diclorofen-1,4-

iieno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

60 0 4-[-CH2-1(piperidin-1 -il)C(0)(fen-1,4-

ileno)CH2-

- N HC(0)CHCH-

61 0 -(CH2)2NHC(0)(fen-1,4-iieno)CH2- -NHC(0)H H
62 0 -(CH2)2C(0)N(CH2CH3)(fen-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
63 0 1 -[-(CH2)2N HC(0)(piperidin-4-iI)- -N HC(0)CH=CH-
64 0 -(CH2)2C(0)N H(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-
65 0 -(CH2)2NHC(0)(tien-2,5-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
66 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)(3-nitrofen-1,4-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

67 0 -(CH2)2C(0)NH(trans-ciclohex-1,4-iieno)-

CH2-

- NHC(0)H H

68 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)(trans-ciclohex-1,4-
ileno)-

- NHC(0)CHCH-

69 0 1 -[-CH2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH2](piperidin-
4-il)-

- N HC(0)CHCH-

70 0 5-[-(CH2)2N HC(0)](pirid-2-iI)CH2- -N HC(0)CHCH-
71 0 1 -[-(CH2)31(piperidin-1,iI)CH2- -NHC(0)CHCH-
72 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)H H
73 0 -CH2(fen-1,2-ileno)N H(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-
74 0 1 -[CH2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH2](piperidin-
4-il)(CH2)2-

- N HC(0)CHCH-

75 0 -(CH2)3NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-
76 0 -(CH2)2C(0)N H(3-clorofen-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
77 0 -(CH2)2C(0)NH(2-(CF30-)fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
78 0 -(CH2)3(fen-1,3-iieno)NHfen-1,4-
lieno)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

79 0 -CH2(fen-1,34leno)N H(fen-1,441eno)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-
80 0 -(CH2)2C(0)N H(2-yodofen-1,4-iieno)CH2- -N HC(0)CHCH-
81 0 -(CH2)2C(0)NH(2-cioro-6-metilfen-1,4-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

82 0 -(CH2)2C(0)NH(CH2)5- (racØmico) -NHC(0)CHCH-
83 0 -(CH2)2C(0)NH(2-bromofen-1,4-iieno)CH2- -NHC(0)CHCH-
84 0 -(CH2)3(fen-1,4-iieno)NH(fen-1,4- -NHC(0)CHCH-

- Th

37

ileno)(CH2)2-
85 0 1 -[CH2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH2](piperidin-
4-ii)(CH2)3-

- NHC(0)CHCH-

86 0 -(CH2)2C(0)N H(2-metoxifen-1,4-iieno)CH2- -N HC(0)CHCH-
87 0 -(CH2)5N H (fen- 1,4-iieno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
88 0 4-[-(CH2)2-1(piperidin-1-il)(fen-1,4-
lieno)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

89 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-
iieno)CH(CH3)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

90 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-iieno)NH(fen-1,4-
ileno)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

91 0 -(CH2)2C(0)N H(2-fluorofen-1,4-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
92 0 -(CH2)2(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-
iieno)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

93 0 -(CH2)2C(0)NH(2,5-difluorofen-1,4-
lieno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

94 0 -(CH2)2N HC(0)(fen-1,4-iieno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
95 0 1 -[-CH2(pirid-2,6-ileno)CH2](piperidin-4-

iI)CH2-

- NHC(0)CHCH-

96 0 -(CH2)2NH(naft-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
97 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -il)C(0)(fen-1,4-
lieno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

98 0 -(CH2)3(fen-1,4-ileno)NHC(0)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
99 0 -(CH2)30(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
100 0 2-[-(CH2)2](bencimidazol-5-iI)CH2- -NHC(0)CHCH-
101 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-
ileno)NHC(0)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

102 0 -(CH2)2(trans-ciciohex-1,4-

ileno)NHC(0)(CH2)4-

- NHC(0)CHCH-

103 0 -(CH2)2(trans-ciciohex-1,4-

ileno)NHC(0)(CH2)5-

- NHC(0)CHCH-

104 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -ii)C(0)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-
105 0 -(CH2)5N HC(0)NH(fen-1,4-iieno)CH2- -NHC(0)CHCH-
106 0 -(CH2)2N(CH3)(CH2)2(cis-ciclohex-1,4-iieno)- -NHC(0)CHCH-
107 0 -(CH2)2C(0)N H(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-
ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

38 -

108 0 -(CH2)2C(0)NH(2,6-diyodofen-1,4-
ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

109 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(CH2)3- -NHC(0)CHCH-
110 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(CH2)4- -NHC(0)CHCH-
111 0 4-[-(CH2)21(piperid in-I -iI)C(0)(CH2)5- -NHC(0)CHCH-
112 0 -(CH2)2C(0)NHCH2(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
113 0 -(CH2)2C(0)NHCH2(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)H H
114 0 -(CH2)2NHC(0)NHCH2(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-115 0 -(CH2)2NHC(0)NHCH2(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)H H 116 0 -(CH2)2C(0)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
117 0 1 -[-(CH2)30(fen-1,4-ileno)(CH2)2}(piperidin-
4-iI)-CH2-

- NHC(0)CHCH-

118 0 -(CH2)2C(0)NHCH2(fen-I,3-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
119 0 -(CH2)20(fen-I,3-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
120 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)CH20(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
121 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)CH20(fen-1,3-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
122 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)(fur-2,5-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
123 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)(tien-2,5-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
124 0 -(CH2)20(fen-I,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
125 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-
ileno)NHC(0)(fen-1,4-ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

126 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-
ileno)N HC(0)CH2O(fen-1,2-ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

127 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-
ileno)NHC(0)CH20(fen-1,3-ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

128 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-I,4-
ileno)NHC(0)CH20(fen-1,4-ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

129 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-I,4-
ileno)NHC(0)(fur-2,5-ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

130 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-
ileno)NHC(0)(tien-2,5-ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

131 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)CH20(fen-1,2-
ileno)CH2-

- N HC(0)CHCH-

132 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)CH20(fen-1,3-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

133 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)CH20(fen-I,4- -NHC(0)CHCH-

39

ileno)CH2-

134 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(fur-2,5-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

135 0 4-[-(CH2)21(piperidin-1 -iI)C(0)(tien-2,5-

ileno)CH2-

- N HC(0)CH=CH-

136 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)NHC(0)(fen-1,3-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

137 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)NHC(0)(fen-1,4-
ileno)CH

- NHC(0)CHCH-

138 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)NHC(0)CH20(fen-1,2-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

139 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)NHC(0)CH2O(fen-1,3-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

140 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)NHC(0)CH20(fen-1,4-

ileno)CH2-

- N HC(0)CHCH-

141 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)NHC(0)(fur-2,5-
ileno)CH2-

- N HC(0)CH=CH-

142 0 -(CH2)2(fen-1,4-ileno)N HC(0)(tien-2,5-
ileno)CH2-

- N HC(0)CHCH-

143 0 -(CH2)2(trans-ciclohex-1,4-
ileno)N HC(0)(fen-1,3-ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

144 0 -(CH2)30(fen-1,3-ileno)CH2- -N HC(0)CHCH-
145 0 -CH2CH(OH)CH2NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
146 0 -(CH2)4NH(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -N HC(0)CHCH-
147 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-

ileno)CH2NHC(0)CH2-

- NHC(0)CHCH-

148 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-
ileno)(CH2)2NHC(0)CH2-

- NHC(0)CHCH-

149 0 -(CH2)2C(0)N HCH2(trans-ciclohex-1,4-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

150 0 -(CH2)2NHC(0)(CH2)5- -NHC(0)CH=CH-
151 0 -(CH2)20(fen-1,3-ileno)O(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
152 0 -(CH2)20(fen-1,2-ileno)O(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
153 0 -CH2(fen-1,2-ileno)0(fen-1,2-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
154 0 -(CH2)2CONH(CH2)6- -NHC(0)CH=CH-
155 0 -(CH2)2N HC(0)(cis-ciclopent-1,3-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-

156 0 (CH2)3(fen-1,4-ileno)(CH2)3- -NHC(0)CH=CH-
157 0 (CH2)3(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
158 0 (CH2)4(fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
159 0 (CH2)3(furan-2,5-ileno)(CH2)3- -NHC(0)CHCH-
160 0 -(CH2)2N(CH3)C(0)N H (fen-1,4-ileno)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-
161 0 4-[-CH2-](piperidin- 1 -il)C(0)NH(fen-1,4-
ileno)(CH2)2-

- NHC(0)CHCH-

162 0 -(CH2)3(fen-1,3-ileno)(CH2)3- -NHC(0)CHCH-
163 0 -(CH2)3(tetrahidrofuran-2,5-ileno)(CH2)3- -NHC(0)CHCH-
164 0 -(CH2)20(fen-1,4-ileno)C(0)(CH2)2- -NHC(0)CHCH-

En las Tablas I-Ill, "(racØmico)" significa que el compuesto es racØmico en el carbono quiral que porta el grupo hidroxilo en la formula V, VI 0 VII.

2 Para este grupo, el Ætomo denitrOgeno estÆ unidoen R6 y el Ætomo de
carbono estÆ unido enR7.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son los compuestos
de formula VI:

RI(1RIC

R

VI

R

en donde W, R’’, RIB, RIC, R, R2B, R4, R6 y R7 son como se definieron en la Tabla II; o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato de

estos.

TkU
41

Tabla II

Ej. W R1 R R4 R6 R7
165 0 H H H Br H -(CH2)9- (racØmico) -NHC(0)CHCH-
166 0 F H H H H -(CH2)9- -NHC(0)CH=CH-
167 0 H Cl H F F -(CH2)9- -NHC(0)CH=CH-
168 0 H Cl Cl F F -(CH2)9- -NHC(0)CH=CH-
169 0 H H H F F -(CH2)9- -NHC(0)CH=CH-

Otro grupo particular de compuestos de formula I son los compuestos
de formula VII:

H3

OH

Rf’OH

en donde W, R, R6 y R7 son como se definen en la Tabla III; o una sal
Ok farmacØuticamente aceptabie o soivato de estos.

Tabla Ill
Ej. W R4 R6 R7
170 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-ilen)CH2- -NHC(0)CHCH-
171 0 -(CH2)2C(0)NH(fen-1,4-ilen)CH2- -NHC(0)H H
172 0 -(CH2)9- -NHC(0)CH=CH-

173 0 -(CH2)9- -NHC(0)H-fH
174 0 -(CH2)2C(0)NH(CH2)5- -NHC(0)CH2CH2-

175 0 -(CH2)2C(0)NH(CH2)5- -NHC(0)HTH
176 0 -(CH2)2NHC(0)(CH2)5- -NHC(0)CH=CH-
177 0 -(CH2)2NHC(0)(CH2)5- -NHC(0)H H
178 0 -(CH2)2NHC(0)(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-
179 0 -(CH2)2NHC(0)(fen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)H H
180 0 -(CH2)3(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4- -NHC(0)CHCH-

I
42

ileno)(CH2)2-
181 0 -(CH2)2N HC(0)(2-clorofen-1,4-ileno)CH2- -NHC(0)CHCH-182 0 -(CH2)2NHC(0)(2-cloro-5-metoxifen-1 74-

ileno)CH2-

- NHC(0)CHCH-

Definiciones

Al describir los compuestos, composiciones, mØtodos y procesos de esta invención, los siguientes tØrminos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma.

El tØrmino "alquilo" significa un grupo hidrocarburo saturado monovalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquilo contienen tIpicamente de I a 10 Ætomosde carbono. Grupos alquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo,
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-
pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

El tØrmino "alquileno" significa un grupo hidrocarburo saturado
divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos quo se defina de otra
forma, tales grupos alquinello contienen tipicamente de I a 10 Ætomos de

I carbono. Grupos aiquileno representativos incluyen, a manera do ejemplo,

metileno, etan-1,2-diilo ("etileno"), propan-1,2-diilo, propan-I,3-diilo, butan-
I,4-diilo, pentan-1,5-diilo y similares.

El tØrmino "alcoxi" significa un grupo monovalente de formula
(alquilo)-O-, en donde alquilo es como se definió aquI. Grupos alcoxi representativos incluyen, a manera do ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi,
isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, ter-butoxi y similares.

El tØrmino "aiquenilo" significa un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y quo tiene al menos uno, y tipicamonte 1, 2 o 3, enlaces sobles carbono-carbono. A menos quo so defina do otra forma, tales grupos alquenilo contienen tIpicamente de 2 a 10 Ætomosde carbono. Grupos aiquenilo representativos incluyen, a manera do

43 -;u3

ejemplo, etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo y similares. El tØrmino "alquenhleno" significa un grupo aiquenhlo divalente.

El tØrmino "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado, y que tiene al menos uno, y tIpicamente 1, 2 o 3, enlaces triples carbono-carbono. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquinilo contienen tIpicamente de 2 a 10 Ætomos de carbono.Grupos alquinilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo, n-hex-3-inilo y similares. El tØrmino "aiquinileno" significa un grupo alquinilo divalente.

El tØrmino "arilo" significa un hidrocarburo aromÆticomonovalente que tiene un anillo simple (i.e., fenilo) o anillos fusionados (i.e., naftaleno). A menos que se defina de otra forma, tales grupos arilo contiene tIpicamente de 6 a 10 Ætomos de carbono de anillo. Grupos arilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y similares. El tØrmino "arileno" significa un grupo arilo divalente.

El tØrmino "azacicloalquilo" significa un anillo heterocIclico monovalente que contiene un Ætomode nitrOgeno, i.e., un grupo cicloalquilo en el cual un Ætomo de carbono ha sido reemplazado con un Ætomo de nitrOgeno. A menos que se defina de otra forma, tales grupos azacicloalquilo contienen tipicamente de 2 a 9 Ætomos de carbono. Ejemplos representativos de un grupo azacicloalquilo son grupos pirrolidinilo y piperidinilo. El tØrmino "azacicloalquileno" significa un grupo azacicloaquilo divalente. Ejemplos representativos de un grupo azacicloalquileno son los grupos pirrolidinileno y piperidinhleno.

El tØrmino "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo carbocclico saturado monovalente. A menos que se defina de otra forma, tales grupos cicloalquilo contienen tIpicamente de 3 a 10 Ætomos de carbono. Grupos cicloalquilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El tØrmino "cicloalquiileno" significa un grupo cicloalquilo divalente.

El tØrmino "halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El tØrmino "heteroarilo" significa un grupo aromÆtico monovalente que tiene un anillo simple o dos anillos fusionados y que contiene en el anillo al menos un heteroÆtomo (tIpicamente I a 3 heteroÆtomos)seleccionados de nitrOgeno, oxigeno o azufre. A menos que se defina de otra forma, tales grupos heteroarilo contienen tipicamente de 5 a 10 Ætomos deanillo totales. Grupos heteroarilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, especies monovalentes de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, furano, tiofeno, triazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, triazina, indol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benztiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina y similares, en donde el punto de union es en cualquier Ætomo de anillo decarbono o nitrógeno disponible. El tØrmino "heteroarileno" significa un grupo heteroarilo divalente.

El tØrmino "heterociclilo" o "heterocIclico" significa un grupo (no aromÆtico)insaturado o saturado monovalente, que tiene un anillo simple o anillos condensados mUltiples, y que contiene en el anillo, al menos un heteroÆtomo (tIpicamente I a 3 heteroªtomos) seleccionado de nitrOgeno,
oxIgeno o azufre. A menos que se defina de otra forma, tales grupos heterocIclicos contienen tIpicamente de 2 a 9 Ætomos de carbono de anillo
totales. Grupos heterociclicos representativos incluyen, a manera de
ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina,

P piperidina, I,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y

similares, en donde el punto de uniOn estÆ en cualquier Ætomo deanillo de
carbono o nitrOgeno disponible. El tØrmino "heterocicleno" significa un
heterociclilo divalente o grupo heterocIclico.

Cuando un nUmero especifico de Ætomosde carbono estÆ destinado
para un tØrmino particular usado aqul, el nUmero de Ætomos decarbono se
muestra en parØntesis precediendo el tØrmino. Por ejemplo, el tØrmino "alquilo(1-4C) " significa un grupo aiquilo que tiene de I a 4 Ætomos de carbono.

El tØrmino "sal farmacØuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para administraciOn a un paciente, tal como un mamIfero (e.g., sales que tienen seguridad mamifera aceptable para un regimen de dosis dado). Tales sales pueden ser derivafdas de bases inorgÆnicasu orgÆnicas farmacØuticamente aceptables y de Æcidos inorgÆnicos u organicos

45

farmacØuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases inorgÆnicas farmacØuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, fØrrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangÆnica, manganosa, de potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgÆnicas farmacØuticamente aceptables incluyen sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, incluyendo aminas sustituidas, aminas cIclicas, aminas que se encuentran naturalmente y similares, tal como arginina, betaina, cafelna, colina, N,N’-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietiloaminoetanol, 2- dimetiloaminoetanol, etanolamine, etilenodiamine, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilgiucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamine, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina,trometamina y similares. Las sales derivadas de Æcidos farmacØuticamente aceptables incluyen Æcidos acØtico, ascórbico, benzenosulfOnico, benzOico, camfosulfOnico, citrico, etanosulfónico, edisilOico, fumÆrico, gentIsico, gluconico, glucoronico, glutamico, hipürico, bromhIdrico, clorIdrico, isetiOnico, lÆctico, lactobiônico, malØico, mÆlico, mandØlico, metanosulfónico, mücico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-d isulfônico, naftalen-2,6-disulf6nico, nicotInico, nItrico, orOtico, pamóico, pantotØnico, fosfOrico, succmnico, sulfUrico, tartÆrico, p-toluensulfOnico, xinafóico y similares. Particularlmente preferidos son los Æcidos cItrico, bromh Idrico, clorhIdrico, isetiónico, malØico, naftalen-1
fosfôrico, sulfürico y tartÆrico.

El tØrmino "sal de este" significa un compuesto formado cuando el hidrOgeno de un Æcido es reemplazado por un cation, tal como un cation de metal a un catiOn orgÆnico y similares. Preferiblemente, la sal es una sal farmacØuticamente aceptable, aunque esto no se requiere para las sales de de compuestos intermediarios que no son destinadas para administraciOn a un paciente.

El tØrmino "solvato" significa un complejo o agregado formado por una
o mÆs molØculas de un soluto, i.e., un compuesto de formula I a una sal farmacØuticamente aceptable de este, y una a mÆs molØculas de un solvente. Tales solvatos son tIpicamente sOlidos cristalinos que tienen una relaciOn molar substancialmente fija de soluto y solvente. Solventes

representativos incluyen, a manera de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, Æcido acØtico y similares. Cuando el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Se apreciarÆque el tØrmino "o una sal farmacØuticamente aceptable o
solvato o estereoisOmero de este" pretende incluir todas las permutaciones
de sales, solvatos y estereoisOmeros, tal como un solvato de una sal farmacØuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto do
formula I.

El tØrmino "cantidad terapØuticamente efectiva" significa una cantidad

(10 suficiente para efectuar un tratamiento cuando es administrada a un paciente

en necesidad do tratamiento.

El tØrmino "tratar" a "tratamiento" como se usa aqul significa tratar o el
tratamiento de una enfermedad o condiciOn mØdica (tal como COPD) en un
paciente, tal como un mamifero (particularmente un humano) quo incluye:

(a) prevenir que aparezca la enfermedad o condiciOn mØdica, i.e.,
tratamiento profilÆctico de unpaciente;
(b) mejorar la enfermedad o condiciOn mØdica, i.e., eliminando a

0 causando Ia regresión de la enfermedad a condiciOn mØdica en un paciente;
(c) suprimir la enfermedad a condición mØdica, i.e., haciendo mÆs
lento o deteniendo el desarrollo de la enfermedad a condición mØdica en un
paciente; a
(d) aliviar los sintomas do la enfermedad a condición mØdica en un
paciente.

El tØrmino "grupo saliente" significa un grupo functional o Ætomo qiue puede ser desplazado por otro grupo funcional o Ætomoen una reacción de sustituciOn, tal coma una reacciOn do sustitución nucleofIlica. A manera de ejemplo, grupos salientes representativos incluyon grupos cloro, bromo y yodo; grupos ester sulfOnicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y

similares.

El tØrmino "derivados protegidos de este" significa un derivado del compuesto especificado en el cual uno o ma’s grupos funcionales del compuesto estÆn protegidos de reacciones indeseadas, con un grupo protector o bloqueador. Grupos funcionales que pueden ser protegidos incluyen, a manera de ejemplo, grupos de Æcido carboxIlico, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Grupos protectores representativos para Æcidos carboxIlicos incluyen Østeres (tales como un p-metoxibencil ester), amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos (tales como ter-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, Øters y esters; para grupos tiol, tioØters y tioØsteres; para gripos carbonilo, acetales y cetales; y similares. Tales grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la tØcnica y estÆndescritos, por ejemplo, en T.W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas alil.

El tØrmino "grupo protector de amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo amino. Grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, ter-butoxicarbonilo (BOC), tritilo jr), benciloxicarbonhlo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonhlo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), ter-butildimetilsililo (TBS), y similares.

El tØrmino "grupo protector de carboxi" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo carboxi. Grupos protectores de carboxi representativos incluyen, pero no se limitan a, Østeres, tal como metilo, etilo, ter-butilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluoroenilmetilo (Fm), trimetilsililo (TMS), ter-butildimetilsililo (TBS), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares.

El tØrmino "grupo protecto de hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, grupos sililo incluyendo grupos trialquil(1-6C)sililo, tales como trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), ter-butildimetilsililo (TBS) y similares; esters (grupos acilo) incluyendo grupos alcanol(1-6C), tales como formilo, acetilo y similares; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluoroenilmetilo (Fm), difenilmetilo (benzhidrilo, DPM) y similares.

Adicionalmente, dos grupos hidroxilo pueden tamblØn estar protegidos como un grupo alquilideno, tal como prop-2-ilidino, formado, por ejemplo, por la reacción con a cetona, tal como acetona.

Procedimientos SintØticos Generales

Los derivados de bifenilo de esta invenciOn se pueden preparar a
partir de materiales de partida disponibles fÆcilmente,usando los siguientes mØtodos y procedimientos generales, o usando otra informaciOn fÆcilmente disponible para los de conocimiento comUn en Ia tØcnica. Aunque una realizaciOn particular de la presente invenciOn puede ser mostrada o descrita aqul, los expertos en la tØcnica reconocerÆn quetodas las realizaciones o aspectos de la presente invenciOn pueden ser preparados usando los mØtodos descritos aqul, o usando otros mØtodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la tØcnica. TambiØn se apreciarÆque cuando se dan condiciones de proceso preferidas o tipicas (i.e., temperaturas de reacciOn, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), tambiØn se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se declare de otra forma. Aunque las condiciones de reacciOn Optimas pueden variar dependiendo de los reactivos particulares a solventes usados, tales condiciones pueden ser fÆcilmentedeterminadas por un experto en la tØcnica mediante procesos de optimización rutinarios.
O
Adicionalmente, coma serÆ obviopara los expertos en la tØcnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios o deseables para prevenir que se realicen reacciones indeseadas en ciertos grupos funcionales. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, asI como las condiciones adecuadas para la protección y desprotecciOn de tales grupos funcionales son bien conocidas en la tØcnica. Se pueden usar grupos protectores diferentes a los ilustrados en los procedimientos descritos aqul, Si se desea. For ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducciOn y remoción, estÆn descritasen T.W. Greene y G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera EdiciOn, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas allI.

ç c.
49

A manera de ilustración, los derivados de bifenilo de esta invenciôn se pueden preparar mediante un proceso que comprende:

(a) Pa reacciOn de un compuesto de formula 1:

o una sal de este; con un compuesto de formula:

P1

X1_R

YW R7
R6

2

en donde X’ representa un grupo saliente, y P1 y P2 cada uno independienternente representa un Ætorno dehidrogeno o un grupo protector de hidroxilo;

(b) la reacciOn de un compuesto de formula:

3

o sal de este; con un compuesto de formula 4:

50

4

en donde X2 representa u grupo saliente, y P3 y P4 cada uno independientemente representa un Ætomode hidrOgeno 0 Ufl grupo protector de

(c) acoplamiento de un compuesto de formula:

(R1).4

(R2)"’YE(R4a)d(AI, 4b,Q.

5

con un compuesto de formula:

X(R40)g(A2)h(R4d)1

6

op0

en donde XQa y XQb cada uno independientemente representa grupos funcionales que se acoplan para formar un grupo Q, p5a representa un Ætomo de hidrogeno 0 un grupo protector de amino; y p5b y P6 cada uno independientemente representa un Ætomode hidrOgeno 0 Ufl grupo protector de hidroxilo;

51

(d) para un compuesto de formula I, en donde R5 representa un Ætomo de hidrOgeno, la reacciOn de un compuesto de formula 3 con un compuesto de formula 1:

7

o un hidrato de este (e.g., un glioxal), en presencia de un agente reductor, en donde P7 representa un Ætomo de hidrOgeno o un grupo protector de hidroxilo;

(e) la reacción de un compuesto de formula 1 con un compuesto
de formula 8:

8

o un hidrato de este, en presencia de un agente reductor, en donde P8
y P9 cada uno independientemente representa un Ætomode hidrOgeno 0 un grupo protector de hidroxilo, P10 representa un Ætomo de hidrOgeno 0 un grupo protector de amino, y R4’ representa un residuo que, junto con el carbono al cual estâ unido, produce un grupo R4 a la terminación de la reacciOn;

52

(f) la reacciOn de un compuesto de formula:

R1).$’J

(R%- YWON?.W’)e

9

en donde X3 representa un grupo saliente, con un compuesto de formula 10:

P

10

en donde P’1’ y P12 cada uno independientemente representa un Ætomo de hidrOgeno 0 Ufl grupo protector de hidroxilo, y P13 representa un Ætomode hidrogeno 0 un grupo protector de amino; o

(g) Ia reacciôn de un compuesto de formula fl:

owe)b

YWONI-.
RCIH

ii

0 Ufl hidrato de este; en donde R4’ representa un residuo que, junto
con el carbono al cual estÆ unido,produce un grupo R4 a la terminación de la reacciOn; con un compuesto de formula 12 en presencia de un agente reductor; y luego

remover cualquier grupo protector p1 p2 p3 p4 p5a p5b, p6 p7 p8
P9, p10 p11 p12 o P13 para proveer un compuesto de formula I; y opcionalmente, formar una sal farmacØuticamente aceptable de este.

53

Generalmente, si se usa una sal de uno de los materiales de partida
en los procesos descritos anteriormente, tal como una sal do adiciôn de Æcido, la sal es tipicamente neutralizada antes o durante 01 proceso do reacciOn. Esta neutralizaciOn es tipicamente realizada mediante el contacto do la sal con un equivalente molar do una base por cada equivalente molar do sal de adiciOn do ªcido.

En el procoso (a), i.e., la reacciOn entre los compuestos do formula 1 y
2, el grupo saliente represontado por X1 puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, 0 Ufl grupo ester sulfónico, tal como mesilato 0 tosilato. Los grupos P1 y P2 pueden ser, por ejemplo, trimetilsililo respectivamente. Esta reacciOn es tIpicamente conducida on un diluyonto inerte, tal como acetonitrilo, on presencia do una base. Por ejemplo, esta reacciOn puode ser conducida en prosencia do una amina terciaria, tal como diisopropilotilamina. Generalmente, osta reacciOn es conducida a una temperatura en el rango do 0°C a 100°C hasta quo la reacciOn estÆ substancialmente complota. El producto de reacciOn es entonces aislado usando procodimientos convencionales, tales como extracción, rocristalizaciOn, cromatografla y similares.

Los compuestos do formula 1 son generalmente conocidos on la tØcnica o se pueden preparar a partir de materiales y roactivos de partida disponibles comercialmente usando procedimientos bien conocidos. Por ejemplo, los compuestos do formula 1 se pueden preparar mediante la desprotocciOn de un compuesto de formula:

WiCN%?
P

14

12

en dondo P14 representa un grupo protector do amino, tal como un grupo bencilo. A manera de ilustraciOn, un grupo boncilo puedo ser

54

fÆcilmente removido mediante reducciOn usando, por ejemplo, hidrOgeno o formato de amonio y un catalizador de metal del grupo VIII, tal como paladlo sobre carbon. Cuando W representa NW, la reacciOn de hidrogenaciOn se realiza convenientemente usando catalizador de Pearlman (i.e., Pd(OH)2)-

Los compuestos de formula 12 se pueden preparar mediante la reacciOn de un compuesto de isocianato de formula 13:

13

con un compuesto de formula 14:

HW(Np14

14

Los compuestos de formula 2 se pueden preparar mediante diferentes procedimientos descritos aqul o mediante procedimientos quo son bien conocidos por los expertos en la tØcnica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo de un compuesto de formula 23 siguiente, puede ser fÆcilmenteconvertido en un grupo saliente usando reactivos y procedimientos bien conocidos. A manera de ilustraciOn, un grupo hidroxilo puede ser convertido en un grupo halo usando un haluro de Æcido inorganico, tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fOsforo, tribromuro de fósforo, oxicloruro de fOsforo y similares, 0 un Æcido dehalOgeno, como un bromuro de hidrOgeno.

En el proceso (b), i.e., la reacciOn de un compuesto de formula Z con
un compuesto de formula 4, el salente representado por X2 puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, 0 Ufl grupo ester sulfOnico, tal como mesilato o tosilato. Los grupos P3 y P4 pueden ser, por ejemplo, ter-butildimetilsililo y bencilo, respectivamente. Esta reacciOn es tIpicamente

55

conducida en presencia de una base, tat como bicarbonato de sodio, y un yoduro de metal do Ælcali, tal como yoduro de sodio. Generalmente, esta reacciOn es conducida en un diluyente inerte, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura que varia de 25°C a 100°C hasta que la reacciôn es substancialmente completa. El producto de reacción es entonces aislado usando procedimientos convencionales, tales como extracciOn, recristalizaciOn, cromatografla y similares.

Los compuestos de formula 3 se pueden preparar mediante la desprotecciOn de un compuesto de formula j:

(R1(R

2

)b ON.,W.NP15P18

)a-

0

en donde uno o ambos de P15 y P16 independientemente representan
un grupo protector, tal como ter-butoxicarbonilo, y cualquiera restante representa un Ætomo dohidrOgeno. Por ejemplo, un grupo ter-butoxicarbonilo puede ser removido mediante el tratamiento del compuesto protegido con ÆcidotrifluoroacØtico.

Los compuestos de formula 15 se pueden preparar mediante la reacciOn de un compuesto de formula 1 con un compuesto do formula j:

x3-R4-NP15P16
16

en donde X3 representa un grupo saliente tal como halo, tal como cloro, bromo o yodo, a grupo ester sulfOnico, tal como mesilato o tosilato. Esta reacciOn es tIpicamente conducida mediante el contacto de un compuesto de formula 1 con un compuesto de formula 16 en un diluyente inerte, tal como acetonitrilo, DMF o mezclas do estos, a una temperatura que varla de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C hasta que la reacción es sustancialmente completa.

56

Alternativamente, los compuestos de formula 3 se pueden obtener mediante aminaciOn reductiva de un compuesto de formula fl. La aminación reductiva se puede realizar mediante la reacciOn del compuesto de formula fl con, por ejemplo, bencilamina e hidrOgeno en presencia de paladio sobre carbon.

Los compuestos de formula 11 se pueden preparar mediante la oxidaciOn del alcohol correspondiente de formula 11:

(Fe) w+1
L.S.NR4.OH

17

Usando un agente de oxidaciOn adecuado, tal como complejo piridina triOxido de azufre y sulfOxido de dimetilo. Esta reacciOn de oxidación se conduce tIpicamente en un diluyente inerte, tal como diclorometano, en presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina, a una temperatura que varla de aproximadamente 20°C a aproximadamente

25°C.

Los compuestos de formula 17 se pueden preparar mediante la reacciOn de un compuesto de formula 1 con un compuesto de formula:

X4-R4-OH
18

en donde X4 representa un grupo saliente tal como halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo ester sulfOnico, tal como mesilato o tosilato.

Los compuestos de formula 4 se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula 19:

57 T:\

op4

19

con un agente reductor, tal como borano. Si se desea, tal reducciOn
se puede realizar en presencia de un catalizador quiral para proveer compuestos de formula 4 en forma quiral. Por ejemplo, los compuestos de

Is

formula 19 pueden ser reducidos en presencia de un catalizador quiral formado a partir de (R)-(+)-a,a-difenil-2-pirrolidinmetanol y trimetilboroxina; 0 alternativamente, a partir de (S)-(-)-a,a-difenil-2-pirrolidinmetanol y trimetilboroxina. El grupo hidroxilo resultante puede luego ser protegido con un grupo protector de hidroxilo, F3, mediante la reacción con, por ejemplo, ter-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato.

Los compuestos de formula 19 en los cuales X2 representa un Ætomo
de bromo se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula 20:

20

con bromo en presencia de un Æcido de Lewis,tal como dietil eterato trifluoruro de boro. Los compuestos de formula 20 son bien conocidos en la tØcnica o se pueden preparar por procedimientos bien conocidos usando materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente.

Con referencia al proceso (c), i.e., Ia reacciOn de un compuesto de formula 5 con un compuesto de formula 6, se apreciarÆ que losgrupos XQa,

58

XQb deben ser seleccionados con elfin de producir el grupo Q deseado a la terminaciOn de la reacción. Por ejemplo, cuando el grupo Q deseado es un grup amida, i.e., N(Qa)C(0) a C(0)N(Qb), uno de XQa y XQb puede ser un grupo amina (i.e.,NHQa a NHQb) y el otro puede ser un grupo carboxilo (i.e.,-COOH) 0 Ufl derivado reactivo de este (tal como haluro de acilo, tal

como un cloruro de acilo o bromuro de acilo). Los grupos p5a, p5b,, p6 pueden ser, por ejemplo, bencilo, trimetilsililo y bencilo, respectivamente. Cuando Q es un grupo amida, la reacción se puede realizar bajo condiciones de acoplamiento de amida convencionales. Igualmente, cuando el grupo Q deseado es una sulfonamida, i.e., -N(QC)S(0)2-a S(0)2N(Qd), uno de XQa,, XQb puede ser un grupo amina, NHQc o NHQd y el otro puede ser un grupo haluro de sulfonilo (tal como cloruro de sulfonilo o bromuro de

Los compuestos de formula 5 se pueden preparar mediante la reacciOn de un compuesto de formula 1 con un compuesto de formula

X5_(R4a)d_(Al)e_(R4b)rXQa’
21

en donde X5 representa un grupo saliente incluyendo halo, tal como cloro, bromo a yodo, y un grupo ester sulfónico, tat como mesilato a tosilato; X’ representa X0, tal como un grupo carboxilo o un grupo amino NHQa, o un derivado protegido de este, tal como un alcoxi(1-6C)carbonilamino 0 Ufl grupo ter-butoxicarbonilamino. Esta reacción es tIpicamente conducida por un mØtodo analogo al usado para preparar los compuestos formula 3, seguido de la remociOn de cualquier grupo protector en XQa’.

Los compuestos de formula 6 se pueden preparar mediante la reacciôn de un compuesto de formula 4 con un compuesto de formula:

XQ_(R4C)g_(A2)h_(R4d)i_X6
22

en donde X6 representa un grupo saliente incluyendo halo, tal coma cloro, bromo a yodo, y un grupo ester sulfOnica, tal como mesilato a tosilato; y XQb represents XQb, tal como un grupo carboxilo a un grupo amino NHQb, o un derivado protegido de este, tal como un grupo alcoxi(1-6C)carbonilo a un

59

grupo ter-butoxicarbonilamino. Esta reacciôn es tIpicamente conducida por por un mØtodo analogo al usado para preparar los compuestos de formula 3, seguido de la remociOn de cualquier grupo protector en XQb’.

Con referenda al proceso (d), i.e., la reacción de un compuesto de formula 3 con un compuesto de formula 7, se puede usar cualquier agente de reducción adecuado en esta reacción. Par ejemplo, el agente de reducciOn puede ser hidrOgeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sabre carbOn; a Ufl reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El grupo P7 puede ser, par ejemplo, bencilo. Esta reacciOn es tipicamente canducida en un diluyente inerte y un solvente prOtico, tal coma una mezcla de dicloroetano y metanol, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C hasta que la reacciOn es substancialmente completa.

Los compuestos de formula 7 en la forma de un hidrato se pueden preparar mediante procedimientos convencianales, par ejemplo, mediante la dibrominaciOn de un compuesto de formula 19 (en donde X2 en este caso puede ser tambiØn hidrOgeno), y luego hidrolizar el dibromuro resultante para formar un glioxal 0 Ufl hidrato de este. For ejemplo, un compuesto de formula 19 puede reaccianar con bromuro de hidrOgeno y luego hidrolizarse con

*

agua para formar el correspondiente hidrato de glioxal.

Can referencia al praceso (e), i.e., la reacciOn de un compuesto de formula 1 can un compuesto de formula 8, se puede usar cualquier agente de reducciOn adecuado en esta reacciOn. Por ejemplo, el agente de reducciOn puede ser hidrOgeno en presencia de un catalizadar de metal del Grupa VIII, tal como paladio sabre carbono; a un reactiva de hidruro de metal, tal coma triacetoxiborohidruro de sodio. Los grupos F8, P9 y P1° pueden ser, par ejemplo, trimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. TIpicamente, esta reacciOn de reducciOn es canducida en un diluyente inerte y un solvente prOtica, tal coma dicloroetano y metanol, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C hasta que la reacciOn es substancialmente completa.

Los compuestos de formula 8 pueden ser preparados mediante la
oxidaciOn de un compuesto de formula 23:

HO_RLNF

23

usando cualquier agente de oxidaciOn adecuado, tal como complejo
piridina triOxido de azufre y sulfOxido de dimetilo. Esta reacciOn es
. tipicamente condicida en presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina, a una temperatura en el rango de aproximadamente -
20°C a aproximadamente 25°C hasta que la oxidaciOn es substancialmente
completa.

Los compuestos de formula 23 se pueden preparar mediante la
reacciOn de un compuesto de formula 10. con un compuesto de formula 4:

HO-R4-X7
24

0 en donde X7 representa un grupo saliente incluyendo halo, tal como
cloro, bromo o yodo, y un grupo ester sulfOnico, tal como mesilato o tosilato.

Con referencia al proceso (f), i.e., la reacción de un compuesto de
formula 9 con un compuesto de formula iQ el grupo saliente representado
por X3 puede ser, por ejemplo, halo, tat como cloro, bromo o yodo, o aun
grupo ester sulfOnico, tal como mesilato a tosilato. Los grupos F11, P12 y P13
puede ser, por ejemplo, trimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. Esta reacción se conduce tipicamente en un diluyente inerte, tal como acetonitrilo, en presencia de una base adecuada. Por ejemplo, esta reacciOn se puede conducir en presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina. Generalmente, esta reacción es conducida a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C hasta que la reacciôn es substantialmente completa.

61

Los compuestos de formula 9 se pueden preparar mediante pasos analogos a los de los mØtodos (a) a (e) aqul, partiendo do un compuesto de formula 1. Adicionalmente, los compuestos de formula 10 se pueden preparar de compuestos de formula 4 mediante la reacciOn con una amina de formula P13NH2.

Con referencia al proceso (g), i.e., la reacción de un compuesto de formula jj con un compuesto de formula 10, se puede usar cualquier agente de reducciOn adecuado en esta reacciOn. Por ejemplo, el agente de reducciOn puede ser hidrogeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbon; o un reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Los grupos P’1, P12 y P13 pueden ser, por ejemplo, ter-butildimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. Tipicamente, esta reacciOn de reducciOn se conduce en un diluyente inerte y un solvente prOtico, tal como dicloroetano y metanol, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C hasta que la reacciOn es substancialmente completa.

Los compuestos de formula 11 se preparan fÆcilmente mediante la
oxidaciOn del alcohol correspondiente, o mediante hidrOlisis del acetal correspondiente. Se puede emplear cualquier agente de oxidación adecuado
en esta reacción para proveer el aldehIdo, tal como complejo piridina triOxido
do azufre y sulfOxido de dimetilo. El acetal puede ser hidrolizado bajo

Ob condiciones convencionales usando Æcidoacuoso para dar el aldehIdo.

En una realizaciOn particular, ciertos compuestos de formula I se
preparan mediante un proceso que comprende:

(h) la desprotecciOn de un compuesto de formula:

25

62

en donde P17 representa un Ætomode hidrOgeno 0 Ufl grupo protector
de amino; y cada uno de P18, P19 y P20 representan independientemente un Ætomo dehidrOgeno o un grupo protector de hidroxilo; siempre y cuando que al menos uno de P17, P18, P19 o P20 sea un grupo protector;

(i) la desprotecciOn de un compuesto de formula 26:

(R

(F

26

en donde P2’ representa un Ætomo dehidrOgeno o un grupo protector
de amino; y cada uno de P22 y P23 representa independientemente un Ætomo de hidrogeno 0 Ufl grupo protector de hidroxilo; siempre y cuando que al menos uno de P2’, P22 o P23 sea un grupo protector; o

(j) la desprotecciOn de un compuesto de formula:

27

en donde P24 representa un Ætomo dehidrOgeno o un grupo protector
de amino; y cada uno de P25 y P26 representa independientemente un Ætomo

63

de hidrOgeno 0 un grupo protector de hidroxilo; siempre y cuando que al menos uno de P24, P25 a P26 sea Ufl grupo protector.

Para proveer un compuesto de formula I y, opcionalmente, formar una
sal farmacØuticamente aceptable del compuesto de formula I.

Con referencia al proceso (h), ejemplos de valores particulares para
P17, P18, P19 y P20 son: para P’7, hidrOgeno o bencilo; para P18 hidrogeno o ter-butildimetilsililo; y para P19 y P20, hidrOgeno o bencilo, o juntos propilidina. En este proceso, los grupos protectores de bencilo son removidos convenientemente mediante hidrogenaciOn catalItica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal coma paladio sabre carbon; un grupo ter-butildimetilsililo es removido convenientemente mediante fluoruro de

 0’

hidrOgeno, tal como trihidrofluoruro de trietilamina; y un grupo propilidina es removido convenientemente mediante el tratamiento con un Æcido,tal como ÆcidotrifluoroacØtico.

Los compuestos de formula 25 se pueden preparar mediante los mØtodos descritos aqul, tales coma los procesos (a) a (g). Alternativamente, los compuestos de formula 25 se pueden preparar medinte la reacciOn de un compuesto de formula:

28

en donde R8 representa -CH20P19, -CHO, -COOH a -C(0)Oalcoxi(1-
6C), tal como carbometoxi, R9 representa -OP18 y R1° representa un Ætomo de hidrOgeno, a R9 y R10 juntas representan =0, con un agente reductor. Se puede usar cualquier agente de reducción adecuado en esta reacciOn, incluyendo, a manera de ejemplo, agentes de reducción de hidruro de metal, tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio y similares.

64

Los compuestos de formula 28 en los cuales R9 y R10 representan juntos un grupo =0, se pueden preparar fÆcilmentemediante la reacción de un compuesto de formula 29:

29

R3)

-EIIIII:JNHP

o una sal de este, con un compuesto de formula Q:

30

en donde X8 representa un grupo saliente, tal como un bromo.

Con referencia al proceso (i), ejemplos de valores particulares para
P21, p22 y P23 son: para P2’, hidrOgeno o bencilo; para P22 hidrogeno o ter-butildimetilsililo; y para P23 hidrOgeno o bencilo. En este proceso, los grupos protectores de bencilo son removidos convenientemente mediante hidrogenacion catailtica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbOn; y un grupo ter-butildimetilsililo es removido convenientemente mediante el tratamiento con fluoruro de hidrOgeno, tal como trihidrofluoruro de trietilamina. Los compuestos de formula 26 se pueden preparar mediante los mØtodos descritos aqul tales como por los procesos (a) a (g).

Con referencia la proceso (j), ejemplos de valores particulares para
P24, P25 y P26 son: para P24, hidrOgeno a bencilo; para P25 hidrogeno o ter-

65

butildimetilsililo; y para P26 hidrOgeno o bencilo. En este proceso, los grupor protectores de bencilo son removidos convenientemente mediante hidrogenaciOn catailtica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbon; y un grupo ter-butildimetilsililo es removido convenientemente mediante el tratamiento con fluoruro de hidrOgeno, tal como trihidrofluoruro trietilamina. Los compuestos de formula 27 se pueden preparar por los mØtodos descritos aqul, tales como por los procesos (a) a (g).

Adicionalmente, los compuestos de formula I en los cuales R6 y R7 juntos forman -N o CR7R7mCR7nRboC(0)NR7-se pueden prepara mediante la reducciOn de un compuesto correspondiente de formula I en el cual R6 y R7 juntos forman-NR7aC(0)CR7b=CR7c o CR7d=CRleC(0)NR7, por ejemplo mediante hidrogenaciOn catalItica como se describe en el Ejemplo 6 de aqul posteriormente.

Detalles adicionales con respecto a condiciones de reacciOn especIficas y otros procedimientos para preparar los compuestos representativos de esta invenciOn o intermediarios de estos, se describen en los Ejemplos establecidos mÆsadelante.

Composiciones y Formulaciones FarmacØuticas

Los derivados de bifenilo de esta invenciôn son tIpicamente administrados a un paciente en forma de una composiciOn o formulaciOn farmacØutica. Tales composiciones farmacØuticas pueden ser administradas al paciente por cualquier ruta de administraciOn aceptable incluyendo, pero sin limitarse a modos de administraciOn inhalados, oral, nasal, tOpico (incluyendo transdØrmico) y parenteral. Se entenderÆ que se puede usar cualquier forma de los compuestos de esta invenciOn, (i.e., base libre, sal farmacØuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administraciOn particular, en [as composiciones farmacØuticas discutidas aqul.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de composiciOn, esta invenciOn estÆ dirigida a una composición farmacØutica que comprende un vehIculo o excipiente farmacØuticamente aceptable y una cantidad

terapØuticamente efectiva de un compuesto de formula I, o una sal farmacØuticamente aceptable de este. Opcionalmente, tales composiciones farmacØuticas pueden contener otros agentes terapØuticos y/o de formulaciOn, si se desea.

Las composiciones farmacØuticas de esta invención contienen tipicamente una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de la presente invenciOn o una sal farmacØuticamente aceptable de este. TIpicamente, tales composiciones farmacØuticas contendrÆn de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 95% en peso del agente activo; incluyendo, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30% en peso; tal como de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10% en peso del agente activo.

Se puede usar cualquier vehIculo o excipiente convencional en las composiciones farmacØuticas de esta invenciOn. La elección de un vehiculo o excipiende particular, o combinaciones de vehIculos o excipientes, dependerÆ del modo deadministraciOn que es usado para tratar un paciente particular o el tipo de condiciOn mØdica o estado de enfermedad. En este aspecto, las preparaciOn de una composiciOn farmacØutica adecuada para n modo particular do administraciOn estÆ bien dentro del alcance de los expertos en las tØcnicas farmacØuticas. Adicionalmente, los ingredientes para tales composiciones estÆndisponibles comercialmente en, por ejemplo, Sigma, P. 0. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A manera do ilustración adicional, las tØcnicas de formulaciOn convencional estÆn descritas en Remington: The Science y Practiceof Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H. C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehIculos farmacØuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a los siguientes: (1) azUcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; (2) almidones, tales como almidOn do maIz y almidOn de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales coma carboximetil celulosa do sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco;
(8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras do supositorios; (9)

67 -

aceites, tales coma aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodon, aceite de cÆrtamo, aceite de ajonjoll, aceite de oliva, aceite de maIz y aceite de soya; (10) glicoles, tal coma propilen glicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; (12) Østeres, tales coma etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales coma hidróxido de magnesio e hidrOxido de aluminlo; (15) ÆcidoalgInico; (16) agua libre de pirOgeno; (17) soluciOn salina isotOnica; (18) soluciOn de Ringer; (19) etil alcohol; (20) soluciones de amortiguador de fosfato; (21) gases propelentes comprimidos, tales coma clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las composiciones farmacØuticas.

Las composiciones farmacØuticas de esta invenciOn son tipicamente preparadas mediante el mezclado o uniOn total e Intima de un compuesto de Ia invenciOn con un vehiculo farmacØuticamente aceptable y uno o mÆs ingredientes opcionales. Si se necesita o desea, la mezcla resultante uniformemente mezclada puede entonces ser formada a cargada en tabletas, cÆpsulas, puldoras, tubas, cartuchos, dispensadores y similares, usando procedimientos y equipo convencional.

En una realizaciOn, las composiciones farmacØuticas de esta

. 0

invenciOn son adecuadas para administraciOn inhalada. Las composiciones farmacØuticas adecuadas para administraciOn inhalada estarÆn tipicamente en forma de un aerosol a un polvo. Tales composiciones son generalmente administradas usando dispositivos de entrega bien conocidos, tales coma un inhalador nebulizador, un inhalador dosificado (MIDI), un inhalador de polvo seco (DPI) o un dispositivo de entrega similar.

En una realizaciOn especIfica de esta invenciOn, la composiciOn farmacØutica que comprende le agente activo es administrada mediante inhalación usando un inhalador nebulizador. Tales dispositivos nebulizadores producen tipicamente una corriente de aire de alta velocidad que hace que la compasiciOn farmacØutica quo comprende le agente activo, se atomice coma una neblina quo es transportada en el tracto respiratorio del paciente. En consecuencia, cuando se formulan para usa en un inhalador nebulizador, el agente activo estÆtIpicamente disuelto en un vehiculo adecuado para formar una soluciOn.

68

Alternativamente, el agente activo puede ser micronizado y combinado con un vehIculo adecuado para formar una suspensiOn de partIculas micronizadas de tamaæo respirable, en donde micronizado se define tIpicamente como que tiene aproximadamente 90% o mÆs de las particulas con un diÆmetro de menos de aproximadamente 10 m. Los dispositivos nebulizadores adecuados se proveen comercialmente, por ejemplo, por PAR[ GmbH (Stamberg, Alemania). Otros dispositivos nebulizadores incluyen Respimat (Boehringer Ingeiheim) y aquellos revelados, por ejemplo, en la Patente U.S. No. 6,123,068 y WO 97/12687.

Una composiciOn farmacØutica representativa para uno en un inhalador nebulizador comprende una soluciOn acuosa isotónica que comprende de aproximadamente 0.05 tg/mL a aproximadamente 10 mg/mL de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o
solvato o estereoisOmero de este.

En otra realización especIfica de esta invención, la composiciOn
farmacØutica que comprende el agente activo es administrada mediante
inhalaciOn usando un inhalador de polvo seco. Tales inhaladores de polvo
seco administran tIpicamente el agente activo como un polvo libre de flujo
, que es dispersado en una corriente de aire del paciente durante la inspiraciOn. Con el fin de lograr un polvo libre de flujo, el agente activo es
tipicamente formulado con un excipiente adecuado tal como lactosa o
almidOn.

Una composiciôn farmacØutica representativa para usa en un
inhalador de polvo seco comprende lactosa seca que tiene un tamaæo de
partIcula entre aproximadamente I pm y aproximadamente 100 p.m y las partIculas micronizadas de un compuesto de formula I, o una sal farmacØuticamente aceptable a solvato o estereoisOmero de este.

Tal formulaciOn de polvo seco se puede hacer, por ejemplo, combinando la lactosa con el agente activo y luego mezclando en seco los componentes. Alternativamente, si se desea, el agente activo puede ser formulado sin un excipiente. La composiciOn farmacØutica es entonces

69 ---’-1

tipicamente cargada en un dispensador de polvo seco, o en cartuchos o cÆpsulas de inhalación para uso con un dispositivo de entrega de polvo

seco.

Ejemplos de dispositivos de entrega de inhalador de polvo incluyen
Diskhaler (GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) (ver, e.g., Patente
U.S. No. 5,035,237); Diskus (GlaxoSmithKline) (ver, e.g., Patente U.S. No. 6,378,519; Turbuhaler (AstraZeneca, Wilmington, DE) (ver, e.g., Patente U.S. No. 4,524,769); Rotahaler (GlaxoSmithKline) (ver, e.g., Patente U.S. No. 4,353,365) y Handihaler (Boehringer Ingelheim). Ejemplos adicionales de dispositivos DPI adecuados estÆn descritos en las Patentes U.S. Nos. 5,415,162, 5, 239,993, y 5,715,810 y referencias citadas alil.

En ya otra realizaciOn especIfica de esta invenciOn, la composición farmacØutica que comprende el agente activo es administrada mediante inhalación usando un inhalador dosificado. Tales inhaladores dosificados

tipicamente descargan una cantidad medida del activo o una sal farmacØuticamente aceptable de este, usando gas propelente comprimido. En consecuencia, las composiciones farmacØuticas administradas usando un inhalador dosificado tipicamente comprenden una soluciOn o suspension del agente activo en un propelente licuado. Se puede emprear cualquier propelente adecuado incluyendo clorofluorocarbonos, tal como CCI3F, e hidrofluoroalcanos (HFAs), tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano, (HFA 227). Debido a la preocupación con respecto a que los clorofluorocarbonos afectan la capa de ozono, se prefieren generalmente las formulaciones que contienen HFAs. Componentes adicionales opcionales de las formulaciones de HFA incluyen co-solventes, tales como etanol o pentano, y sufractantes, tales como sorbitan trioleato, Æcido olØico,lecitina, y glicerina. Ver, por ejemplo, Patente U.S. No. 5,225,183, EP 0717987 A2, yWO92/22286.

Una composiciOn farmacOutica representativa para uso en un inhalador dosificado comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de un compuesto de formula I, o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este; de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% en peso de etanol; y de

70

aproximadamente 0% a aproximadamente 5% en peso de sufractante; siendo el resto un propelente de HFA.

Tales composiciones son tipicamente preparadas adicionando hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un contenedor adecuado que contiene el agente activo, etanol (si estÆ presente) y el sufractante (si estÆ presente). Para preparar una suspensiOn, el agente activo es micronizado y luego combinado con el propelente. La formulaciOn es entonces cargada en un tubo de aerosol, que forma una posicOn de un dispositivo inhalador dosificado. Ejemplos de dispositivos inhaladores dosificados desarrollados especificamente para uso con propelentes de HFA se proveen en las Patentes U.S. Nos. 6,006,745 y 6,143,277. Alternativamente, se puede preparar una formulaciOn de suspension mediante secado por aspersiOn de un recubrimiento de sufractante sobre partIculas micronizadas del agente activo. Ver, por ejemplo, WO 99/53901 y WO 00/61108.

Para ejemplos adicionales de procesos de preparaciOn de particulas respirables, y formulaciones y dispositivos adecuados para dosis de inhalaciOn, ver las Patentes U.S. Nos. 6,268,533, 5,983,956, 5,874,063, y 6,221,398, yWO 99/55319 yWO 00/30614.

En otra realizaciOn, las composiciones farmacØuticas de esta invenciOn son adecuadas para administraciOn oral. Las composiciones farmacØuticas adecuadas para administraciOn oral pueden estar en forma de cÆpsulas,tabletas, pildoras, trociscos, cachets, grageas, polvos, granulos; o como una soluciOn o una suspensiOn en un lIquido acuoso o no acuoso; o como una emulsiOn liquida aceite-en-agua o agua-en-aceite; o como un elixir o jarabe; y similares; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de Ia presente invenciOn como un ingrediente activo.

Cuando estÆn destinados para administraciOn oral en una forma de dosis sOlida (i.e., como cÆpsulas, tabletas, pildoras y similares), las composiciones farmacØuticas de esta invenciOn tipicamente comprenderÆn un compuesto de Ia presente invención como el ingrediente activo, y uno o mÆsvehIculos farmacØuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicÆlcico.

71

Opcionalmente o alternativamente, tales formas de dosis sOlidas pueden comprender tambiØn: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol, y/o Æcido salicilico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sucrosa y/o acacia; (3) humectantes, tal como glicerol; (4) agentes de desintegraciOn, tales coma agar- agar, carbonato de calcio, almidOn de papa o tapioca, ÆcidoalgInico, ciertos silicatos, y/o carbonato de sodio; (5) agentes retardantes en soluciOn, tal como parafina; (6) acelerantes de absorciOn, tal como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como cetil alcohol y/o glicerol monoestearato; (8) absorbentes, tales como caolIn y/o arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, esterarato de magnesio, glicoles de polietileno sOlidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de estos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes amortiguadores.

Agentes de liberaciOn, agentes humectantes, agentes recubrientes, agentes endulzantes, saborizantes y de perfume, preservativos y antioxidantes tamblØn pueden estar presentes en las composiciones farmacØuticas de esta invención. Ejemplos de antioxidantes farmacØuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como Æcido arcOrbico, clorhidrato de cistelna, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sultifo de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, propil galato, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como Æcidocitrico, Æcido etilendiamin tetraacØtico (EDTA), sorbitol, Æcido tartÆrico, ÆcidofosfOrico, y similares. Los agentes recubrientes para tabletas, cÆpsulas, pildoras y similares, incluyen aquellos usados para recubrimientos entØricos, tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolImeros de ester metacrIlicoªcido metacrilico, trimelitato acetato de celulosa (CAT), carboximetil etil celulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), y similares.

Si se desea, las composiciones farmacØuticas de la presente invención tambiØn pueden ser formuladas para proveer liberaciOn lenta o controlada del ingrediente activo, usando, a manera de ejemplo, hidroxipropil

72

metil celulosa en proporciones variables; u otras matrices de polimero, liposomas y/o microesferas.

Adicionalmente, las composiciones farmacØuticas de la presente invenciOn pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser formuladas de forma que liberan el ingrediente activo Unicamente, o preferencialmente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones incrustadas que se pueden usar incluyen sustancias y ceras polimØricas. El ingrediente activo puede tambiØn estar en una forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o mÆs de losexcipientes descritos anteriormente.

40
Formas de dosis lIquidas adeucadas para administraciOn oral incluyen, a manera de ilustración, emulsiones farmacØuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elIxires. Tales formas de dosis lIquida comprenden tIpicamente el ingrediente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, ague u otros solventes, agentes
solubilizantes y emulsificantes, tales como etil alcohol, isopropil alcohol, etil
carbonato, etil acetato, bencil alcohol, bencil benzoato, propilen glicol, 1,3-
butilen glicol, aceites (esp., aceites de algodon, cacahuete, maIz, germen,
oliva, ricino y castor y ajonjoll), glicerol, tetrahidrofuril alcohol, polietilen
glicoles y Østeres de Æcido graso de sorbitan, y mezclas de estos. Las

40 suspensiones, ademÆs del ingrediente activo, pueden contener agentes de
suspensiOn tales como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados,
polioxietilen sorbitol y Østeres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidrOxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de

estos.

Cuando estÆndestinadas para administraciOn oral, las composiciones
farmacØuticas do esta invenciOn son preferiblemente ompacadas en una forma de dosis de unidad. El tØrmino "forma de dosis de unidad" significa una unidad fIsicamente discreta adecuada para dosificar un paciente, i.e., cada unidad contiene una cantidad predeterminada do agente activo calculada para producir el efecto terapØutico deseado ya sea solo o en combinaciOn con una o mÆsunidades adicionales. Por ejemplo, tales formas do dosis do unidad pueden ser cÆpsulas,tabletas, pIldoras, y similares.

73

Los compuestos de esta invención tambiØn pueden ser administrados transdØrmicamente usando sistemas de entrega y excipientes transdØrmicos conocidos. Por ejemplo, un compuesto de esta invenciôn puede ser mezclado con mejoradores de penetraciOn, tales coma propilen glicol, polietilen glicol monolaurato, azacicloalcan-2-onas y similares, y ser incorporado en un parche o sistema de entrega similar. Se pueden usar excipientes adicionales incluyendo agentes gelificantes, emulsificantes y amortiguadores, en tales composiciones transdØrmicas, si se desea.

Las composiciones farmacØuticas de esta invenciOn pueden tambiØn contener otros agentes terapØuticos que son co-administrados con un compuesto de formula I, a sal farmacØuticamente aceptable o solvato a estereoisOmero de este. Por ejemplo, las composiciones farmacØuticas de esta invenciOn pueden ademÆscomprender uno a mÆsagentes terapØuticos seleccionados de otros broncodilatadores (e.g., inhibidores de PDE3, moduladores de adenosina 2b y agonistas del receptor adrenØrgico p2); agentes anti-inflamatorios (e.g., agentes anti-inflamatorios esteroidales, tal
coma corticoesteroides; agentes anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs),
e inhibidores de PDE4); otros antagonistas del receptor muscarinico (i.e.,
agentes anticolinergicos); agentes anti-infecciosos (e.g. antibiOticos y
antivirales Gram positivos y Gram negativos); antihistaminas; inhibidores de
proteasa; y bloqueadores aferentes (e.g., agonistas de D2 y moduladores de

101, neuroquinina). Los otros agentes terapØuticos se pueden usar en la forma de
sales farmacØuticamente aceptables o solvatos. Adicionalmente, si es
apropiado, los otros agentes terapØuticos se pueden usar como estereoisOmeros Opticamente Pu ros.

Agonistas del receptor adrenØrgico 02 representativos que se pueden
usar en combinaciOn con, y en adiciôn a los compuestos de esta invenciOn
incluyen, pero no se limitan a, salmeterol, salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol, terbutalina, albuterol, isoetarina, metaproterenol, bitolterol, pirbuterol, levalbuterol y similares, o sales farmacØuticamente aceptables de estos. Otros agonistas del receptor adrenØrgico P2 que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se I imitan a, 3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)- fenil]etil}amino)-hexil]oxi}butil)bencenosuIfonamida y 3-(3-{[7-({(2R)-2-hidroxi-

74

2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)heptil]oxi}-propil) bencenosulfonamida compuestos relacionados revelados en WO 02/066422, publicada el 29 de Agosto de 2002; 3-[3-(4-{[6-([(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenhl]etil}amino)hexil]oxi}butil)-feni1]imidazolidin-2,4-diona compuestos relacionados revelados en WO 02/070490, publicada el 12 de Septiembre de 2002; 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]- 2-hidroxietil}amino)hexil]oxi}butil)-bencenosuIfonamida, 3-(4-{[6-({(2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hid roxietil}amino)hexil]oxi}butil)- bencenosuIfonamida, 3-{[6-({(2RIS)-2-[3-(formilamino)-4-hid roxifenil]-2-hidroxietil}amino)hexil]oxilbutil)-bencenosulfonamida, N-(ter-butil)-3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(formilamino)-4-hid roxifenil]-2-hid
bencenosuIfonamida,
hidroxifenil]-2-hidroxietil}amino)-hexil]oxi}butil)-bencenosulfonamida, N-(ter-butil)-3-{[6-({(2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil}amino)hexil]oxi}butil)bencenosulfonamida los compuestos relacionados revelados en WO 02/076933, publicada el 3 de actubre de 2002; 4-{(I R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]- 1 -hidroxietil}- 2-(hidroximetil)fenol, los compuestos relacionados revelados en WO 03/024439, publicada el 27 de Marzo de 2003; sales farmacØuticamente aceptables de estos. Cuando se usa, el agonista de f2-adrenoreceptor estarÆ presente en la composición farmacØutica en una cantidad terapØuticamente efectiva. TIpicamente, el agonista de 2-adrenoreceptor estarÆ presente en una cantidad suficiente para proveer de aproximadamente 0.05 jig a aproximadamente 500 jig por dosis.

Agentes anti-inflamatorios esteroidales representativos que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invenciôn incluyen, pero no se limitan a metil prednisolona, prednisolina, dexametasona, propionato de fluticasona, S-fluorometil ester del Æcido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-1 I -hidroxi-1 6-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-1 7-carboti6ico, S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-il) ester del Æcido 6,9-difluoro-1 1 - hidroxi-I 6-metil-3-oxo-1 7-propioniloxi-and rosta-I,4-dien-1 7-carboti6ico, Østeres de beclometasona (e.g., el 17-propionato ester o el 17,21-dipropionato ester), budesonida, flunisolida, Østeres de mometasona (e.g. el ester de furoato), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida, butixocort propionato, RPR-106541, ST-126 y similares, o sales

75

farmaceuticamente aceptables de estos. Cuando se usa, el agente anti-inflamatorio no esteroidal estarÆpresente en la composiciOn farmacØutica en una cantidad terapØuticamente efectiva. TIpicamente, el agente anti-inflamatorlo no esteroidal estarÆpresente para proveer de aproximadamente 0.05 tg a aproximadamente 500 pg por dosis.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, otros agentes anti-inflamatorios, e.g., NSAIDs (tales como cromoglicato de sodio; nedocromil sodio; inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) (e.g., teofihina, onhibidores de PDE4 o inhibidores PDE3/PDE4 mezclados); antagonistas de leucotrieno (e.g., monteleukast); inhibidores de la sIntesis de leucotrieno; inhibidores de!NOS; inhibidores de proteasa, tales como inhibidores de triptasa y elastasa; antagonistas de beta-2 integrina y agonostas o antagonistas de receptor adenosina (e.g., agonistas de adenosina 2a); antagonistas de citocina (e.g., antagonistas de quimioquina, tal como, un anticuerpo de interleucina (anticuerpo IL), especIficamente, una terapia IL-4, una terapia IL-13, o una combinaciOn de estos); o inhibidores de la sIntesis de citocina.

For ejemplo, inhibidores do fosfodiesterasa-4 (PDE4) o inhibidores PDE3/PDE4 mezclados representativos que so pueden usar en combinaciOn

*

con los compuestos do esta invonciOn incluyen, pero no so limitan a Æcido cis 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-I -carboxIl ico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenii)ciclohexan-I -ona; cis-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)CiClOheXan-1 - 01]; Æcido cis-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifeniI]ciclohexan-1-carboxIlico y similares, o sales farmacØuticamento aceptables de estos. Otros inhibidores PDE4 o PDE4/PDE3 mezclados representativos incluyen AWD-12-281 (elbion); NCS-613(INSERM); D-44I8 (Chiroscience y Schering-Plough); Cl-1018 o PD-168787 (Pfizer); compuestos de benzodioxole revelados en W099/16766 (Kyowa Hakko); K-34 (Kyowa Hakko); V-I 1294A (Napp); roflumilast (Byk-Gulden); compuestos de ftalazinona revelados en W099/47505 (Byk-Gulden); Pumafentrina (Byk-Gulden, ahora Altana); arofilolina (Almirall- Prodesfarma); VM554/UM565 (Vernalis); T-440 (Tanabe Selyaku); y T2585 (Tanabe Seiyaku).

76

Antagonistas muscarinicos representativos (i.e., agentes anticolinergicos) que se pueden usar en combinación con, y en adiciOn a los compuestos de esta invenciOn incluyen, pero no se limitan a atropina, sulfato de atropina, Oxido de atropina, nitrato de metilatropina, bromhidrato de homatropina, bromhidrato de hiosciamina (d,I), bromhidrato de escopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotroplo, metantelina, bromuro de propantelina, metil bromuro de anisotropina, bromuro de clidinio, copirrolato (Robinul), yoduro de isopropamida, bromuro de mepenzolato, cloruro de tridihexetilo (Patilona), metilsulfato de hexociclio, clorhidrato de ciclopentolato, tropicamida, clorhidrato de trihexifenidilo, pirenzepina, telenzepina, AF-DX 116 y metoctramina y similares, o una sal farmacØuticamente aceptable de estos; o, para aquellos compuestos listados como una sal, sal alterna farmacØuticamente aceptable de esta.

Antihistaminas representativas (i.e., antagonistas del receptor H1) que
se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, etanolaminas, tales como maleato de carbinoxamina, clemastinfumarato, clorhidrato de difenilhidramina y dimenhidrinato; etilendiaminas, tales como maleato de pirilamina, clorhidrato de tripelenamina y citrato de tripelenamina; alquilaminas, tales como clorfeniramina y acrivastina; piperazinas, tales como clorhidrato de hidroxizina, pamoato de hidroxizina, clorhidrato de ciclizina, lactato de ciclizina, clorhidrato de meclizina y clorhidrato de cetirizina; piperidinas, tales como astemizol, clorhidrato de levocabastina, loratadina o sus analogos descarboetoxi, terfenadina y clorhidrato de fexofenadina; clorhidrato de azelastina; y similares, o una sal farmacØuticamente aceptable de estos; o, para aquellos compuestos listados como una sal, sal alterna farmacØuticamente aceptable de esta.

Las dosis adecuadas para los otros agentes terapØuticos administrados en combinaciOn con un compuesto de la invenciOn estÆn en el rango de aproximadamente 0.05 g/dIa a aproximadamente 100 mgldIa.

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

77

FormulaciOn EjemDlo A

Un polvo seco para administración mediante inhalaciOn se prepara de
la siguiente forma:

lnciredientes Cantidad
Compuesto de la invenciOn 0.2 mg
Lactosa 25 mg

Procedimiento Representativo: El compuesto de la invenciOn es micronizado y luego mezclado con lactosa. Esta mezcla combinada es luego cargada en un cartucho de inhalación de gelatina. Los contenidos del cartucho son administrados usando un inhalador de polvo.

FormulaciOn Elemplo B

Una formulación de polvo seco para uso en un dispositivo de inhalaciOn de polvo seco se prepara de la siguiente forma:

Procedimiento Representativo: Una composicion farmacØutica se prepara teniendo una relaciOn do formulaciOn en masa do compuesto micronizado de la invención a lactosa do 1:200. La composiciOn es empacada en un dispositivo de inhalación de polvo seco capaz de entregar entre aproximadamente 10 j.tg y aproximadamente 100 tg del compuesto de la invonciôn por dosis.

FormulaciOn Elemplo C

Un polvo seco para administraciOn mediante inhalación en un inhalados dosificado so prepara de la siguiente forma:

Procedimiento Representativo: Una suspensiOn que contien 5%p. do
un compuesto de la invenciOn y 0.1%p do lecitina so prepara dispersando 10 g del compuesto de la invenciOn como particulas micronizadas con tamaæo medlo do menos do 10 pm en una solución formada con 0.2 g de lecitina

78

disuelta en 200 mL de agua desmineralizada. La suspensiOnn es secada por aspersion y el material resultante es micronizado a partIculas que tienen un
diÆmetro medio de menos de 1.5 gm. Las particulas son cargadas en
cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

FormulaciOn Eiemplo D

Una composiciOn farmacØutica para uso en un inhalador dosificado se
prepara de la siguiente forma:

OkProcedimiento Representativo: Una suspensiOn que contiene 5% del compuesto de la invenciOn, 0.5 % de lecitina, y 0.5% de trehalosa, se
prepara dispersando 5 g del ingrediente activo como partIculas micronizadas
con tamaæomedio de menos de 10 m en una soluciOn coloidal formada con
0.5 g de trehalosa y 0.5 g de lecitina disuelta en 100 mL de agua desmineralizada. La suspension es secada por aspersiOn y el material
resultante es micronizado a particulas que tienen un diÆmetro medio de menos de 1.5 l.Lm. Las particulas son cargadas en tubos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

FormulaciOn Eiemplo E

Una composiciOn farmacØutica para uso en un inhalador nebulizador
se prepara de la siguiente forma:

Procedimiento Representativo: Una formualciOn en aerosol acuosa para uso en un nebulizador se prepara disolviendo 0.1 mg del compuesto de Ia invenciOn en I mL de una soluciOn de cloruro de sodio al 0.9% acidificada con ÆcidocItrico. La mezcla es agitada y sonicada hasta que le ingrediente activo es disuelto. El pH de una soluciOn es ajustado hasta un valor en el rango de 3 a 8 mediante la adiciOn lenta de NaOH.

FormulaciOn Ejemplo F

CÆpsulasduras de gelatina para administraciOn oral se preparan de la siguiente forma:

79 I:

Ingredientes Cantidad
Compuesto de la invenciOn 250 mg
Lactosa (secada por aspersiOn) 200 mg
Estearato de maQnesio 10 mg

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son totalmente
mezclados y luego cargados en una cÆpsula dura de gelatina (460 mg de composiciOn por cÆpsula).

Formulation Elemplo G

Una suspensiOn para administraciOn oral se prepara de la siguiente forma:

Ingredientes Cantidad
Compuesto de la invenciOn 1.0 g
Acido fumÆrico 0.5 g
Cloruro de sodio 2.0 g
Metil parabeno 0.15 g
Propil parabeno 0.05 g
AzUcar granulada 25.5 g
Sorbitol (soluciOn al 70%) 12.85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.) 1.0 g
Saborizante 0.035 mL
Colorantes 0.5 mg
Aqua destilada c. s. hasta 100 mL

Procedimiento Representativo: Los ingredientes son mezclados para formar una suspensiOn que contiene 100 mg de ingrediente activo por 10 mL de suspensiOn.

Formulation Ejemplo H

Una formulaciOn inyectable se prepara de Ia siguiente forma:

80

lnciredientes Cantidad
Compuesto de la invenciOn 0.2 g
Solución amortiguadora de
Acetato de sodio (0.4 M) 2.0 mL
HCI (0.5 N) o NaOH (0.5 N) c. s. hasta pH 4
Aqua (destilada, estØril) c. s. hasta 20 mL

Procedimiento ReDresentativo: Los anteriores ingredientes son mezclados y el pH es ajustado hasta 4 – 0.5 usando HCI 0.5N o NaOH 0.5N.

it Utilidad
0
Los derivados de bifenilo de esta invenciOn poseen actividad agonista
del receptor adrenØrgico P2 y antagonista del receptor muscarInico y por lo tanto, tales compuestos son Utiles para el tratamento de condiciones mØdicas mediadas por los receptores adrenØrgico P2 y muscarInico, i.e., condiciones mØdicas que son aliviadas mediante el tratamiento con un agonista del receptor adrenergico 32 0 Ufl antagonista del receptor muscarmnico. Tales condiciones mØdicas incluyen, a manera de ejemplo, desordenes pulmonares o enfermedades asociadas con la obstrucción de las yEas aØreas reversible, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crOnica (e.g., bronquitis crOnica y sibilancia y enfisema), asma, fibrosis pulmonar y similares. Otras condiciones que pueden ser tratadas incluyen parto prematuro, depresión, falla cardiaca congestiva, enfermedades de la piel (e.g., enfermedades inflamatorias, alØrgicas, soriÆticas y proliferativas, condiciones en donde la disminuciOn de la acidez pØptica es deseable (e.g., ulceraciOn pØptica y gastrica) y enfermedad de agotamiento del mUsculo.

En consecuencia, en una realizaciOn, esta invenciOn estÆdirigida a un mØtodo para el tratamiento de un desorden pulmonar, el mØtodo comprende administrar a un paciente en necedidad de tratamiento, una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable 0 solvato o estereoisOmero de este. Cuando se usan para tratar un desorden pulmonar, los compuestos de esta invención serÆntIpicamente administrados mediante inhalaciOn en dosis multiples por dIa, en una dosis diana simple o en una dosis semanal simple.

81

Generalmente, la dosis para el tratamiento de un desorden pulmonar variarÆ de aproximadamente 10 pg/dIa a aproximadamente 200 pg/dIa.

Cuando se administran mediante inhalaciôn, los compuestos de esta invenciOn tIpicamente tienen el efecto de proveer broncodilataciOn. En consecuencia, en otro de sus aspectos de mØtodo, esta invenciOn estÆ dirigida a un mØtodo para proveer broncodilatación en un paciente, el mØtodo comprende administrar a un paciente que requiere broncodilataciOn, una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero do este. Generalmente, la dosis para proveer broncodilatación variarÆ do aproximadamente 10 pg/dIa a aproximadamente 200

En una realizaciOn, esta invenciOn estÆ dirigida a un mØtodo para el tratamiento do la enfermedad pulmonar obstructiva crOnica o asma, el mØtodo comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacØuticamente aceptable o solvato o estereoisOmero de este. Cuando se usan parar tratar una COPD o asma, los compuestos do esta invención serÆn tipicamente administrados mediante inhalaciOn en dosis mUltiples por dias o en una dosis diana simple. Generalmente, la dosis para tratar COPD o asma variarÆ do aproximadamente 10 pgIdIa a aproximadamente 200

Como se usa aqul, COPD incluye bronquitis obstructiva crOnica y enfisema (ver, por ejemplo, Barnes, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, N Engi J Med 2000: 343: 269-78).

Cuando se usan para tratar un desorden pulmonar, los compuestos
de esta invenciOn son opcionalmente administrados en combinación con otros agentes terapØuticos. En particular, combinando los compuestos de esta invenciOn con un agente anti-inflamatorio esteroidal (e.g., un corticoesteroide), las composiciones farmacØuticas de esta invenciôn pueden proveer terapia triple, i.e., actividad agonista del receptor adrenØrgico P2, antagonista del receptor muscarInico y anti-inflamatoria, usando solamente dos componentes activos. Como las composiciones

82

farmacØuticas que contiene dos compouestos activos son tipicamente mÆs fÆciles de formular, comparadas con las composiciones que contienen tres componentes activos, tales composiciones de dos componentes proveen una ventaja significativa sobre las composiciones que contienen tres componentes activos. En consecuencia, en una realización particular, las composiciones farmacØuticas y mØtodos de esta invenciOn comprenden ademªs una cantidad terapØuticamente efectiva de un agente anti-inflamatorio esteroidal.

Los compuestos de esta invención exhiben actividad antagonista del receptor muscarInico agonista del receptor adrenergico 02. En consecuencia, entre otras propiedades, los compuestos de interØs particular son aquellos que demuestan un valor de constante inhibidora K para enlazarse en el receptor muscarInico M3 un valor de EC50 para la actividad agonista del receptor adrenergico P2 de menos de aproximadamente 100 nM; particularmente de menos de 10 nM. Entre estos compuestos, los compuestos de especial interØs incluyen aquellos que tienen actividad muscarInica, expresada en tØrminos de la constante inhibidora K1 para enlazarse en el receptor muscarmnico M3, que es aproximadamente igual a la actividad agonista adrenØrgica P2 de los compuestos, expresada en tØrminos de la concentración efectiva mØxima media EC50, como se determina en los ensayos in vitro descritos aqul, o en ensayos similares. Por ejemplo, los compuestos de interØs particular son aquellos que tienen una relaciOn de constante inhibidora K1 para el receptor muscarInico M3, al EC50 para el receptor adrenergico f2 que varla de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:30; incluyendo aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1:20; tal como aproximadamente 10:1 a aproximadamente

1:10.

En uno de sus aspectos de mØtodo, la presente invenciOn tambiØn provee un mØtodo para tratar un desorden pulmonar, el mØtodo comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor muscarmnico y agonista del receptor adrenØrgico 02. En una realizaciOn particular de este mØtodo, el compuesto adminstrado tiene una constante inhibidora K1 para el receptor muscarInico M3 que es menor de

83

aproximadamente 100 nM y una concentraciOn efectiva maxima media EC50 para agonismo en el receptor adrenergico P2 que es de menos de aproximadamente 100 nM. En otra realización, el mØtodo para el tratamiento de un desorden pulmonar comprende adminstrar una cantidad terapØuticamente efectiva de un compuesto para el cual la relación de la
constante inhibidora K1 para el receptor muscarinico M3 al EC50 para
agonismo del receptor adrenØrgico 02 estÆ entre aproximadamente 30:1 y aproximadamente 1:30.

Como los compuestos de esta invenciôn poseen actividad agonista
* adrenØrgica 32 y actividad antagonista del receptor muscarInico, tales compuestos son tamblØn Utiles como herramientas de investigación para
investigar o estudiar sistemas o muestras biolOgicas que tienen receptores adrenØrgicos P2 o receptores muscarmnicos, o para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad agonista adrenergica 32 y antagonista del
receptor muscarInico. Tales sistemas o muestas biolOgicas pueden comprender receptores adrenØrgicos 32 y/o receptores muscarInicos. Cualquier sistema o muestra biológica adecuada quo tenga receptores adrenergicos P2 y/o muscarInicos se puede emplear en tales estudios que pueden ser conducidos in vitro o in vivo.

Sistemas a muestras biologicas representativas, adeucadas para tales estudios incluyen, pero no se limitan a, cØlulas, extractos celulares, membranas de plasma, muestras de tejido, mamIferos (tales como ratones, ratas, conejillos do indias, conejos, perros, cerdos, etc.), y similares.

En esta realización, un sistema o muestra biolOgica que comprende
un receptor adrenergico P2 o un receptor muscarInico, es contactada con una cantidad agonista del receptor adrenergico P2 o antagonista del receptor muscarmnico, de un compuesto de esta invención. Los efectos son luego determinados usando procedimientos y equipos convencionales, tales como ensayos de enlace de radioligando y ensayos funcionales. Tales ensayos funcionales incluyen cambios mediados por ligando en adenosin monofosfato cIclico intracelular (cAMP), cambio mediados por ligando en la actividad de la enzima adenilil cyclasa (que sintetiza cAMP), cambios mediados por ligando en la incorporaciOn do guanosina 5’-O-(4io)trifosfato

84

([35S]GTP S) en membranas aisladas mediante el intercambio de catalizado de receptor de [35S]GTP S para GDP, cambios mediados por ligando en los jones de caiclo intracelular (medidos, por ejemplo, con un lector de plama de imÆgenes enlazadas por fluorescencia o FLIPRfi de Molecular Devices, Inc.). U compuesto de esta invenciOn agonizarÆ o causarÆ laactivaciOn do un receptor adrenergico P2 y antagonizara o disminuirÆla activaciOn de los receptores muscarInicos en cualquiera de los ensayos funcionales listados anteriormente, o ensayos de una naturaleza similar. La cantidad de compuesto usada en estos estudios variarÆ tIpicamente do aproximadamente 0.1 nanomolar a aproximadamente 100 nanomolar.
S
Adicionalmente, los compuestos de esta invención se pueden usar como herramientas do investigacion para descubrir nuevos compuestos quo tienen actividad agonista del receptor adrenergico P2 y antagonista del receptor muscarinico. En esta realizaciOn, los datos de enlace de un receptor adrenergico P2 y receptor muscarinico (por ejemplo, como se determina mediante los ensayos de desplazamiento de radioligando in vitro) para un compuesto de prueba o un grupo de compuestos de prueba, son comparados con los datos de enlace del receptor adrenØrgico [32 y receptor muscarinico para un compuesto de esta invenciOn para identificar aquellos compuestos do prueba que tienen aproximadamente enlace igual o superior al receptor adrenØrgico 132 yio receptor muscarinico, Si lo hay. Este aspecto de la invenciOn incluye, como realizaciones separadas, tanto la generacion do datos do comparaciOn (usando los ensayos apropiados) como el anÆlisis de los datos de prueba para identificar los compuestos de prueba de interØs.

En algunos casos, los compuestos do esta invención pueden poseer actividad agonista del receptor muscarinico dØbil o actividad agonista del receptor adrenergico [32 dØbil. En estos cases, aquellos de conocimiento comUn en la tØcnica reconocerÆn quo tales compuestos aUn tienen utilidad como principalmente un agonista del receptor adrenergico 02 o un antagonista del receptor muscarinico, respectivamente.

Las propiedades y utilidad de los compuestos do esta invención se pueden demostrar usando diferentes ensayos in vitro e in vivo bien

conocidos por los expertos en la tØcnica. Por ejemplo, ensayos representativos se describen en mÆsdetalle en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

Se proveen las siguientes Preparaciones y Ejemplos para ilustrar realizaciones especIficas de esta invención. Estas realizaciones especificas, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de esta invenciOn de ninguna forma, a menos que de indique especificamente.

Las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otra forma, y cualquier otra abreviatura usada aqul y no definida tiene su significado estÆndar:

AC adenilil ciclasa
Ach acetiocolina
ATCC American Type Culture Collection
BSA albümina de suero bovino
cAMP 3’-5’ adenosin monofosfato ciclica
CHO ovario de hamster Chino
CM5 receptor M5 de chimpancØ clonado
DCM diclorometano (i.e., cloruro de metileno)
DIPEA

DPBS soluciOn sauna amortiguada de fosfato Dulbecco
DMEM Medio de Eagle modificado de Dulbecco
DMSO dimetil sulfóxido
EDTA ÆcidoetilendiamintetraacØtico
Emax eficacia maxima
EtOAc acetato de etilo
EtOH etanol
FBS suero bovino fetal
FLIPR lector de placa de imagen fluoromØtrica
Gly glicina
HATU hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il-N, N, N’, N’-
tetrametiluronio

HBSS soluciOn de sal amortiguada de Hank
HEK cØlulas de riæOnembriónicas humanas

86

HEPES Æcido4-(2-hidroxietil)-1 -piperazinetanosulfOnico
hM1 receptor M1 humano clonado
hM2 receptor M2 humano clonado
hM3 receptor M3 humano clonado
hM4 receptor M4 humano clonado
hM5 receptor M5 humano clonado
HPLC cromatografla lIquida de alto desempeæo
I BMX 3-isobutil-I -metilxantina
%Eff de eficacia

PyBOP hexafluorofosfato de benzotriazol-I -iloxitripirrolidinofosfonio
rpm rotaciones por minuto
TFA Æcido trifluoroacØtico
THF tetrahidrofurano
Tris tris(hidroximetil)aminometano

A menos que se note de otra forma, los materiales de partida y solventes fueron comprados de proveedores comerciales (tales como Aldrich, Fluka, Sigma y similares) y se usaron sin purificaciOn adicional.

En los Ejemplos descritos a continuación, el anÆlisis de HPLC se condujo usando un instrumento Agilent (Palo Alto, CA), serie 1100, con columnas Zorbax Bonus RP 2.1 x 50 mm, suministrada por Agilent, (una columna C14), que tiene un tamaæo de partIcula de 3.5 micrones. La detecciOn fue mediante absorbancia UV a 214 nm. Los datos de HPLC 10-70 se obtuvieron con una velocidad de flujo de 0.5 mL/minuto de I0%-70% de B durante 6 minutos. La fase mOvil A fue de 2% - 98% -0.1% de ACN-H20-TFA; y la fase mOvil B fue de 90% - 10% - 0.1% de ACN-H20-TFA. Usando [as fases móviles A y B descritas anteriormente, se obtuvieron los datos HPLC 5-35 y HPLC 10-90 con un gradiente de 5 minutos.

Los datos de espectrometrIa de masa de cromatografia liquida (LCMS) se obtuvieron con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API-I 5OEX. Los datos de LCMS 10-90 se obtuvieron con una fase mOvil de B de 10% - 90% durante un gradiente de 5 minutos.

La purificaciOn en pequena escala se condujo usando un sistema de estaciOn de trabajo API I50EX Prep Workstation system de Applied

87

Biosystems. La fase mOvil fue A: agua + 0.05% v/v de TEA; y B: acetonitrilo + 0.05% v/v de TFA. Para las distribuciones (tIpicamente aproximadamente 3 a 50 mg de tamaæo de muestra recuperada), se usaron las siguientes condiciones: 20 mLimin de velocidad de flujo; gradientes de 15 min y una columna Prism RP de 20 mm x 50 mm con partIculas de 5 micrones (Thermo Hypersil-Keystone, Bellefonte, PA). Para purificaciones de mayor escala (tIpicamente mayores de 100 mg de muestra cruda), se usaron las siguientes condiciones: 60 mL/min de velocidad de flujo; gradientes de 30 min y una columna Microsorb BIDS de 41.4 mm x 250 mm con partIculas de 10 micrones (Varian, Palo Alto, CA).

S
La rotaciOn especifica de los compuestos quirales (indicada como [a]20D) se midió usando un PolarImetro Jasco (Modelo P-lOb) con una fuente de luz halOgena de tungsteno y un filtro de 589 nm a 20°C. Las muestras de los compuestos de prueba fueron tIpicamente medidas en I mg/mL de agua.

Preparación I
N-I,I ’-Bifenil-2-il-N’-4-(I -bencit)piperidinilurea

Se disolvió bifenil-2-isocianato (50 g, 256 mmol) en acetonitrilo (400
mL) a temperatura ambiente. DespuØs de enfriamiento hasta 0°C, se agrego una solución de 4-amino-N-bencilpiperidina (48.8 g, 256 mmol) en acetonitrilo (400 mL) durante 5 mm. Se observO un precipitado inmediatamente. DespuØs de 15 mm, se agrego acetonitrilo (600 mL), y la mezcla viscosa resultante se agitO por 12 h a 35°C. Los sOlidos fueron entonces filtrados y lavados con acetonitrilo, luego secados al vaclo, produciendo el compuesto del tItulo (100 g, 98% de rendimiento). MS mlz: [M+H1 calc para C25H27N30 386.22; encontrado 386.3.

Preparación 2
N -I,I’-Bifenil-2-iI-N’-4-piperidinhlurea

El producto de la PreparaciOn 1 (20 g, 52 mmol) se disolviO en una mezcla de metanol anhidro y DMF anhidro (3:1, 800 mL). Se agregO Æcido clorhidrico acuoso (0.75 mL de soluciOn conc. al 37%, 7.6 mmol) y se

88

burbujeO nitrogeno a travØs de la soluciôn vigorosamente por 20 mm. Se adicionó catalizador de Pearlman (Pd(OH)2, 5 g) bajo una corriente de nitrógeno, antes de colocar la mezcla de reacción bajo una atmOsfera de hidrOgeno (balón). La mezcla de reacción se dejO agitar por 4 dIas y fuen entonces pasada dos veces a travØs de tapones de Celita para remover el catalizador. El solvente fue entonces removido a presiOn reducida para producir el compuesto del tItulo (13 g, 85% de rendimiento). MS m/z: [M+H1 caic para C18H21N30 296.17; encontrado 296.0.

Alternativamente, la N-I, I ’-bifenil-2-iI-N’-4-piperidinilurea se sintetizó mediante calentamiento junto con bifenil-2-isocianato (50 g, 256 mmol) y 4-amino-N-bencilpiperidina (51.1 g, 269 mmol) a 70°C por 12 h (la reacción se monitoreO mediante LCMS). La mezcla de reacciOn se enfriO hasta 50°C y se agregO etanol (500 mL), seguido de la adiciOn lenta de ÆcidoclorhIdrico 6M (95 mL). La mezcla de reacciOn se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregO formato de amonio (48.4 g, 768 mmol) a la mezcla de reacciOn y se burbujeO nitrOgeno vigorosamente a travØs de la soluciOn por 20 mm, antes de adicionar paladio (10 %p (base seca) sobre carbon activado) (10 g). La mezcla de reacciOn se calentO a 40°C por 12 h, y luego se filtrO a travØs de u tapOn de Celita y el solvente fue removido a presiOn reducida. Al residuo crudo se le agregô Æcido clorhidrico I M (20 mL) y se aæadió hidrOxido do sodio ION para ajusta el pH hasta 12. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 mL), se secO (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo como un sólido (71.7 g, 95% de rendimiento). MS m/z: [Mi-Hi calc para C18H21N30 296.17;
encontrado 296.0.

Preparación 3
N -1,1 ’-Bifenil-2-il-N’-4-[1 -(9-hidroxinonil)]piperidinilurea

Se agregô 9-bromo-1-nonanol (4.84 g, 21.7 mmol) a una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 2 (5.8 g, 19.7 mmol) y diisopropiletilamina (10.29 mL, 59.1 mmol) en acetonitrilo (99 mL) a 50°C. La mezcla de reacciOn se calentO a 50°C por 8 h. La mezcla de reacciOn se dejO entonces enfriar y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo se disolviO en diclorometano (100 mL), se IavO con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL) y se secO (sulfato de magnesio). El solvente fue

removido a presiOn reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografla flash (sistema diclorometano:metanol:amonhaco) para producir el compuesto del tItulo (7.1 g, 16. 2 mmol, 82% de rendimiento).

Preparación 4
N 1,1 ’-bifenil-2-il-N’-4-[1 -(9-oxononil)]piperidinhlurea

Se agregO sulfOxido de dimetil (490.tL, 6.9 mmol), seguido de dilsopropiletilamina (324 p.L, 3.45 mmol) a una solución del producto de la PreparaciOn 3 (500 mg, 1.15 mmol) en diclorometano (11.5 mL) a 10°C bajo una atmOsfera de nitrOgeno. La mezcla do reacciOn so agito a 15°C por 15 luego se agregO complejo piridina triOxido do azufre por porciones (549 mg, 3.45 mmol). La mezcla do reacciOn se agitO a 15°C por I h, y luego so agregO agua (10 mL). La fase organica fue entonces separada, lavada con agua (10 mL), y secada (sulfato de sodio). El solvente fue removido a presiOn reducida para dar 01 compuesto del tItulo (475 mg, 1.09 mmol, 95% do rendimiento). HPLC (10- 70) Rt = 3.39.

Preparación 5
N-1,V-Bifenil-2-iI-N’-4-[I -(9-aminononil)]piperidinilurea

Se agregO paladio (1 0%p (base seca) sobre carbOn activado) (1.5 g) a
una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 4 (1.58 g, 3.63 mmol) y bencilamina (5161L, 4.72 mmol) en metanol (36.3 mL). La mezcla do reacciOn so colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno. DespuØs de agitación por 12 h, la mezcla do reacciôn se filtrO a travØs do un tapón de Celita y se lavO con metanol (10 mL). El solvente fue removido a prosiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (1.50 g, 3.45 mmol, 95% de rendimiento). HPLC (10-70) Rt = 2.35; MS m/z: [M+H1 calc para C271-140N401 437.06; encontrado

437.5.

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

90

(a) 8-Acetoxy-1 H-quinolin-2-ona

Oxido de N de 8-Hidroxiquinolina (160.0 g, 1.0 mol), disponible comercial mente en Aldrich, Milwaukee, WI, y anhIdrido acØtico (800 mL, 8.4 mci) se calentaron a 100°C por 3 h y luego se enfriaron en hielo. El producto fue recolectado en un embudo Buchner, lavado con anhIdrido acØtico (2 x lOOmL) y secado a presiOn reducida para dar 8-acetoxi-1H- quinolin-2-ona (144 g) como un sOlido.

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

Una suspension de cloruro de aluminio (85.7 g, 640 mmol) en 1,2-dicioroetano (280 mL) se enfriO en hieio, y se agregO el producto del paso (a) (56.8 g, 280 mmol). La mezcla se tibió hasta temperatura ambiente y luego se calentO a 85°C. DespuØs de 30 mm, se agrego cloruro de acetilo (1.5 mL, 21 mmol) y la mezcla se caientó un adicional de 60 mm. La mezcla de reacción fue entonces enfriada y se agregO acid clorhidrico 1N (3 L) a 0°C con buena agitaciOn. DespuØs de agitaciOn per 2 h, los sOlidos fueron recolectados en un embudo Buchner, Iavados con agua (3 x 250 mL) y secados a presiOn reducida. El producto crudo aislado de varios lotes (135 g) fue combinado y triturado con diclorometano (4 L) per 6 h. El producto fue recoiactado en un embudo Buchner y secados a presiOn reducida para dar 5-acetil-8-hidroxi-2(1 H)-quinolinona (121 g).

(c) 5-Acetil-8-benci lox!-1 H-quinolin-2-ona

Al producto del paso (b) (37.7 g, 186 mmol) se le agregô N,N-dimetilformamida (200 mL) y carbonate de potasio (34.5 g, 250 mmol) seguido de bromuro de bencilo (31.8 g, 186 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2.25 horas y luego se vertiO en cloruro de sodio saturado (3.5 L) a 0°C, y se agitO per I hora. El producto fue recolectado y secado en un embudo Buchner por I hora, y los sOiidos resultantes fueron disueltos en diclorometano (2 L), y esta mezcla se secO sobre sulfate de sodio. La soluciOn fue flitrada a travØs de un tapOn de Celita que fue luego lavado con diclorometano (5 x 200 mL). El flitrado combinado fue entonces concentrado hasta sequedad y los sOlidos resultantes fueron triturados con Øter (500 mL) per 2 h. El producto fue recolectado en un embudo de

91

Buchner, lavado con Øter (2 x 250 mL) y secado a presiOn reducida para dar 5-acetil-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona (44 g) como un polvo.

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

A una suspensiOn del producto del paso (c) (10.0 g, 34.1 mmol) en DMSO (60 mL) se le agregO una soluciOn de Æcido bromhIdrico al 48% p/p (11.8 mL, 102.3 mmol). La mezcla fue calentada hasta 60°C por 16 h, luego se dejO enfriar hasta temperatura ambiente. Se agrego agua (100 mL) y la soluciOn resultante se agitO a temperatura ambiente por 0.5 h antes de ser enfriada a 0°C. El producto fue recolectado en un embudo de Buchner, luego secado a presiOn reducida para dar 8-benciloxi-5-(2,2-dihidroxiacetil)-1 H-quinolin-2-ona (12.2 g) como un sólido.

Preparación 7
1 -(1 -{9-[2-(8-Benci lox!-2-oxo-1,2-dihidroquinol1n-5-il)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-11I)-3-bifen11-2-11urea

Los productos de la PreparaciOn 5 (183 mg, 0.42 mmol) y la PreparaciOn 6 (149 mg, 0.46 mmol) se agitaron en dicloroetano (4.2 mL) a temperatura ambiente por 2 h. Luego se agrego triacetoxiborohidruro de sodio (267 mg, 1.26 mmol) y la mezcla de reacciOn se agitO por un adicional de 12 h. La mezcla de reacciOn fue entonces diluida con diclorometano (10 mL), lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), secada (sulfato de magnesio), y el solvent fue removido a presiOn reducida. La mezcla de reacciOn cruda fue purificada mediante cromatografla flash (5-10% de metanol en diclorometano, 0.5% de hidróxido de amonio) para dar el compuesto del tItulo (144 mg, 0.20 mmol, 48% de rendimiento). HPLC (10-
70) Rt = 3.48; MS mlz: [M+H1 caic para C451-155N504 730.4; encontrado

730.7.

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

Se agregO paladio (10 %p (base seca) sobre carbOn activado) (63 mg)
a una solución agitada del producto de la Preparación 7 (144 mg, 0.20 mmol)

92

en metanol (2 mL), y la mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno. DespuØs de 12 h de agitaciOn, la mezcla de reacciôn fue filtrada a travØs de un tapOn de Celita, lavada con metanol (2 mL) y luego el solvente fue removido a presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del tItulo (10 mg). HPLC (10-70) Rt = 2.8; MS m/z: [M4-H1 caic para C381-149N504 640.3; encontrado

640.5.

Preparación 8
Piperidin-4-1I ester del Æcidobifenil-2-11carbÆmico

I
Bifenil-2-isocianato (97.5 g, 521 mmol) 4-hidroxi-1-bencilpiperidina
(105 g, 549 mmol), ambos disponibles comercialmente en Aldrich, Milwaukee, WI, fueron calentados juntos a 70°C por 12 h, tiempo durante el cual la formaciOn del 1-bencilpiperidin-4-ii ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico fue monitoreada mediante LCMS. La mezcla de reacciOn fue entonces enfriada a 50°C se agregO etanol (1 L), liego se agregO Æcido clorhIdrico 6M (191 mL) lentamente. La mezcla de reacciOn fue entonces emfriada hasta temperatura ambiente, se adicionô formato de amonio (98.5 g, 1.56 mol) se burbujeô gas nitrógeno vigorosamente a travØs de la soluciOn por 20 mm. Luego se agregO paladio (10 %p (base seca) sobre carbon activado) (20 g). La mezcla de reacción se calentO a 40°C por 12 h luego se filtrO a travØs de un tapOn de Celita. El solvente fue entonces removido a presiOn reducida, se agregO Æcido clorhidrico 1M (40 mL) al residuo crudo. Luego se adicionO hidróxido de sodio (ION) para ajustar el pH a 12. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) se secO (sulfato de magnesio), luego el solvente fue removido a presion reducida para dar el compuesto del titulo (155 g, 100%). HPLC (10-70) Rt 2.52; MS mlz: [MI-Hi calc para C15H20N202 297.15; encontrado 297.3.

Preparación 9
N,N-(Di-ter-butoxicarbonil)-9-bromononhlamina

Una soluciOn de di-ter-butoxicarbonilamina (3.15 g, 14.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.28 mL) se enfriO a 0°C por aproximadamente 10 mm. Se agrego hidruro de sodio, 60% en aceite mineral (0.58 g, 14.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitO a 0°C por 10 mm. La mezcla de reacciOn fue

93

removida del baæo de hieloy se dejó calentar hasta temperatura ambiente por aproximadamente 30 mm. La mezcla de reacciOn fue entonces enfriada de nuevo hasta 0°C, y se agregO una solución de I,9-dibromononano (2.46 mL, 12.1 mmol) en dimetilformamida (100 mL). La mezcla de reacción se agitO durante la noche a temperatura ambiente. DespuØs de 24 h, el anÆlisis MS mostró que la reacciOn estaba completa. La mezcla de reacciôn fue concentrada hasta sequedad y diluida con acetato de etilo (100 mL). La capa organica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), secada (sulfato de magnesio) y concentrada a presiOn reducida para producir el producto crudo, que fue purificado mediante cromatografla sobre gel de silice usando 5% de acetato de etilo en hexanos, para producir el compuesto del tItulo. MS m/z:[M+H] caic para C19H36N104Br 423.18; encontrado 423.

Preparación 10
I -(9-Di-ter-butoxicarbonilamino)nonil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-1111carbÆmico

Una mezcla de acetonitrilo y NN-dimetilformamida 1:1 (50 mL) se
agregô a los productos de la Preparación 8 (3.0 g, 10.1 mmol) y la
PreparaciOn 9 (5.1 g, 12.2 mmol) y trietilamina (1.42 mL, 10.1 mmol). La

Of mezcla de reacciOn se agitO a temperatura ambiente por 24 h y fue 49 monitoreada mediante anÆlisis de LCMS. La mezcla de reacción fue
entonces concentrada y diluida con acetato de etilo (50 mL). La capa
orgÆnica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y
salmuera (50 mL). La fase organica fue entonces secada sobre sulfato de
magnesio y concentrada para producir 6.5 g de aceite crudo. El aceite fue
purificado mediante cromatografia sobre gel de sIliceusando hexanos/acetato de etilo 1:1 para proveer el compuesto del titulo (3 g). MS m/z: [M+H1 caic para C37H55N306 638.41; encontrado 639.

Preparación II
I -(9-Aminononil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Se agregó Æcido trifluoroacØtico (11 mL) a una solución del producto
de la PreparaciOn 10 (7.2 g, 11.3 mmol) en diclorometano (56 mL). DespuØs de 2 h, el anÆlisis de LCMS mostrO que la reacción estaba completa. La

94

mezcla de reacciOn fue entonces concentrada hasta sequedad y diluida con acetato de etilo (75 mL). Luego se agregO hidrôxido de sodio (1 N) hasta que el pH de Ia mezcla alcanzó 14. La fase orgÆnica fueentonces recolectada y lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50mL) y salmuera (50 mL). La fase orgÆnicafue entonces secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para proveer el compuesto del titulo (5.5 g). MS m/z: [M+H1 calc para C27H39N302 438.30; encontrado 439.

Preparación 12
I -{9-(2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-1111carbªmico

El producto de la Preparación 11 (196 mg, 0.43 mmol) se disolvió en dicloroetano (4 mL) y se agregO triacetoxiborohidruro de sodio (101 mg, 0.48 mmol). La mezcla de reacciOn se agitO a temperatura ambiente por aproximadamente 10 mm., y luego se agregO 8-benciloxi-5-(2,2dihidroxiacetil)-1 H-quinolin-2-ona (PreparaciOn 6) (141 mg, 0.43 mmol). El anÆlisis de LCMS mostrO que la reacciOn estaba completa despuØs de 2 h. Se agregó metanol (1 mL) a la mezcla de reacciOn y luego se adicionó lentamente borohidruro de sodio (18 mg, 0.48 mmol). DespuØs de I hora, el anÆlisis de LCMS mostró que la reacciOn estaba completa. La mezcla de reacciOn fue entonces extinguida con cloruro de amonio acuoso y esta mezcla se extrajo con diclorometano. La fase organica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgÆnica fueentonces secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para proveer 315 mg de un sOlido amarillo. El sOlido fue purificado mediante cromatografia de gel de sIliceusando 10% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del tItulo (64 mg). MS ni/z: [M+H1 calc para C431-155N405 730.40; encontrado 731.

Ejemplo 2
I -{9-[2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)etllamino]nonil} piperidin-4-11 ester del Æcido bifenil-2-111carbÆmico Ditrifiuoroacetato

Una soluciOn del producto de la PreparaciOn 12 (64 mg, 0.09 mmol) in metanol (450 mL) se enriqueciO con nitrOgeno. Luego se agregO paladio

sobre carbOn (10%, 10 mg) y la mezcla de reacciOn se colocO en un balOn que conenla hidrOgeno, y se agitO. El anÆlisis de LCMS mostrO que la reacciOn estaba completa despuØs de 9 h. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el filtrado fue concentrado para proveer un sOlido rizo amarillo. El sOlido fue purificado mediante HPLC preparativa (5-35 durante 60 mm) para producir el compuesto del tItulo (19 mg). MS m/z: [M+H1 calc para C381-148N405 641. 36; encontrado 641.

Preparación 13
8-Benc1loxi-5-[(R)-2-bromo-1 -(ter-butildimetilsiIaniloxi)etil]-1 H-quinolin-41

(a) 8-Benciloxi-5-(2-Bromoacetil)-1 H-quinolin-2-ona

Se disolviO 5-acetil-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona (PreparaciOn 6) (20.0 g, 68.2 mmol) en diclorometano (200 mL) y se enfriO hasta 0°C. Se
agregO dietil eterato trifluoruro de boro (10.4 mL, 82.0 mmol) mediante
jeringa y la mezcla se tibiO hasta temperatura ambiente para dar una suspension espesa. La suspensiOn fue calentada a 45°C (baæo de aceite), y
se adicionó una soluciOn de bromo (11.5 g, 72.0 mmol) en diclorometano
(100 mL) durante 40 mm. La mezcla se mantuvo a 45°C por un adicional de

Ir 15 min y luego se enfriO hasta temperatura ambiente. La mezcla fue
concentrada a presiOn reducida y luego tritutada con 10% de carbonato de
sodio acuoso (200 mL) por I hora. Los sOlidos fueron recolectados en un
embudo Buchner, lavados con agua (4 x 100 mL) y secados a presiOn
reducida. El producto de dos corridas fue combinado para purificaciOn. El
producto crudo (52 g) fue triturado con 50% de metanol en cloroformo (500
mL) por I hora. El producto fue recolectado en un embudo de Buchner y se IavO con 50% de metanol en cloroformo (2 x 50 mL) y metanol (2 x 50 mL). El sOlido fue secado a presiOn reducida para dar el compuesto del tftulo (34.1 g) como un polvo.

(b) 8-Bencilox11-5-((R)-2-bromo-1 -hidroxietil)-1 H-quinolin-2-ona

(R)-(-’-)-a,a-difenilprolinol (30.0 g, 117 mmol) y trimetilboroxina (11.1
mL, 78 mmol) se combinaron en tolueno (300 mL) y se agitaron a

96

temperatura ambiente por 30 mm. La mezcla se colocO en un baæo deaceite de 150°C y se destiló lIquido. Se agregO tolueno en alicuotas de 20 mL y se continuO la destilación por 4 h. Se agregO un total de 300 mL de tolueno. La mezcla fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente. Una ailcuota de 500 tL fue evaporada hasta sequedad y pesada (246 mg) para determinar que la concentración del catalizador era 1.8 M.

Se colocO la 8-bencilooxi 5-(2-bromoacetil)-1 H-quinolin-2-ona (90.0 g,
243 mmol) bajo nitrOgeno y ’Se agregO tetrahidrofurano (900 mL), seguido del catalizador descrito anteriormente (1.8 M en tolueno, 15 mL, 27 mmol). La suspensiOn fue enfriada hasta 10–51C en un baæo dehielo/isopropanol. Se adicionO borano (1.0 M en THF, 294 mL, 294 mmol) durante 4 h. La reacciOn fue entonces agitada un adicional de 45 min a 10°C y luego se agregO metanol (250 mL) lentamente. La mezcla fue concentrada al vaclo y el residuo se disolviô en acetonitrilo en ebulHción (1.3 L), se filtró mientras estaba caliente y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Los cristales fueron filtrados, lavados con acetonitrilo y secados al vacIo para dar el compuesto del tItulo (72.5 g, 196 mmol, 81 % de rendimiento,95% ee, 95% puro por HPLC).

(c) 8-Benci lox!-5-((R)-2-bromo-1 -(ter-butildimetilsiIanhloxo)etil]-1 H-quinolin-2-ona

Al producto del paso (b) (70.2 g, 189 mmol) se le agregO N,N-dimetilformamida (260 mL) y esta mezcla fue enfriada en un baæo de hielo bajo nitrOgeno. Se adicionO 2,6-lutidina (40.3 g, 376 mmol) por 5 min y luego se agregO ter-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (99.8 g, 378 mmol) lentamente mientras se mantenIa la temperatura por debajo de 20°C. La mezcla se dejó tibiar hasta temperatura ambiente por 45 mm. Se agregO metanol (45 mL) a la mezcla gota a gota durante 10 min y Ia mezcla fue dividida entre acetato de etilo/ciclohexano (1:1, 500 mL) y agua/salmuera (1:1, 500mL). Los orgÆnicos fueron lavados dos veces mÆs con agua/salmuera (1:1, 500 mL cada una). Los organicos combinados fueron evaporados a presiOn reducida para dar un aceite amarillo claro. Se agregaron dos porciones separadas de ciclohexano (400 mL) al aceite y se continuó la destilaciOn hasta que se formó una suspensiOn blanca espesa.

97

Se agregO ciclohexano (300 mL) a la suspensiOn y los cristales blancos resultantes fueron filtrados, lavados con ciclohexano (300 mL) y secados a presiOn reducida para dar el compuesto del titulo (75.4 g, 151 mmol, 80% rendimiento, 98.6 % ee).

Preparación 14
I -{9-((R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(ter-butildimetilsilanhloxi)etilamino]nonil}piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

El producto de la Preparación 13 (3.9 g, 8.17 mmol) se agregO a una soluciOn del producto de la PreparaciOn 11(5.0 g, 11.4 mmol) en THF (20 mL), seguido de bicarbonato de sodio (2.0 g, 24.5 mmol) y yoduro de sodio (1.8 g, 12.2mmol). La mezcla de reacciOn fue calentada hasta 80°C por 72 h. La mezcla de reacciOn fue entonces enfriada, diluida con diclorometano (20 mL) y Ia fase orgÆnica fue lavadacon bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgÆnica fueentonces secada (sulfato de magnesio) y concentrada para dar 6.5 g de un producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante cromatografla sobre gel de sIliceeluyendo con 3% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del titulo (1.4 g, 21% de rendimiento).

Preparación 15
I -{9-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilaminojnonil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-11carbÆmico

Se agregO hidrOgeno fluoruro de trietilamina (376 jtL, 2.3 mmol) a una soluciOn del producto de la PreparaciOn 14(1.3 g, 1.5 mmol) en THF (8 mL), y la mezcla de reacciOn se agitO a temperatura ambiente. DespuØs de 5 h, la reacciôn estaba completa segUn lo determinO el anÆlisis de LCMS. La mezcla de reacciOn fue entonces neutralizada con NaOH I N hasta que el pH era 14, y luego se diluyço con acetato de etilo (20 mL) y se lavO con NaOH I N (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase organica fue entonces separada, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada para producir el compuesto del titulo (1.1 g).

98

Ejemplo 3
I -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I 2-dihidro-quinoIin-5-il)etilaminojnonhl}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico, Ditrifluoroacetato

Una soluciOn del producto de la PreparaciOn 15 (1.1 g, 1.5 mmol) se enriqueció con nitrogeno y se agregO paladio sobre carbOn (10%, 110 mg). La mezcla de reacción se agitO bajo hidrOgeno a presiOn de balOn. El anÆlisis de LCMS mostrO que Ia reacciOn estaba completa despuØs 9 h. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y concentrada para producir un sOlido amarillo. El sOlido fue purificado mediante HPLC preparativa (5-30 durante 60 mm) para producir el compuesto del tItulo (510 mg). MS mlz: [M+H1 calc para C381-148N405 641.36; encontrado 641. MØtodo de HPLC 10-70: 3.207. [a]20D = -23.6 (c = 1.0 mg/mL, agua).

Ejemplo 3A
I -(9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]nonhl}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-111carbÆmico, Ditrifiuoroacetato

forma:

Alternativamente, el compuesto del tItulo se preparO de la siguiente

(a) 9-Bromononanal

A un frasco de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnetico, embudo de adiciOn y controlador de temperatura, bajo nitrôgeno, se le agregO 9-bromononanol (8.92 g, 40 mmol) y diclorometano (30 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 5°C y se agregO una soluciOn de bicarbonato de sodio (0.47 g, 5.6 mmol) y bromuro de potasio (0.48 g, 4 mmol) en agua (10 mL). Se adicionO radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (63 mg, 0.4 mmol) y luego se agregO una soluciOn de lejIa al 10 a 13% (27 mL) por gotas, a travØs del embudo de adiciOn a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo a aproximadamente 8°C (+1-2 ° C) con un baæo enfriado con hielo (durante aproximadamente 40 mm.). DespuØs que adición de lejIa estaba completa, la mezcla se agitO por 30

mm., mientras se mantenia la temperatura a aproximadamente 0°C. Se adicionO una soluciOn de bisulfito de sodio (1.54 g) en agua (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 mm. Las capas de Ia mezcla fueron entonces separadas, y la capa acuosa lechosa se extrajo con diclorometano (1 x 20 mL). Las capas de diclorometano combinadas fueron luego lavadas con agua (1 x 30 mL), secadas (Mg504), filtradas y concentradas a presión reducida para producir el intermediario del tItulo (8.3 g, 94% de rendimiento), que se usO sin purificaciOn adicional en el siguiente paso.

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

A un balOn de fondo redondo de 100 mL se le agregó 9-bromononanal
(7.2 g, 32.5 mmol), metanol (30 mL) y trimetilortoformato (4 mL, 36.5 mmol). Se agregO una soluciOn de Æcido clorhIdrico 4N en dioxano (0.2 mL, 0.8 mmol) y la mezcla resultante se sometiO a reflujo por 3 h. La mezcla de reacciOn fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente y se aæadiO bicarbonato de sodio sólido (100 mg, 1.2 mmol). La mezcla resultante fue concentrada hasta un cuarto de su volumen original a presiOn reducida, y luego se adicionO acetato de etilo (50 mL). La capa organica fue lavada con agua (2 x 40 mL), secada (MgSO4), filtrada y concentrada a presiOn reducida para producir el intermediario del titulo (8.44 g, (97 % de rendimiento)) como un lIquido, que se usó en el siguiente paso sin purificaciOn adicional.

(c) I -(9,9-Dimetoxinonil)piperidin-4-iI ester del Æcido bifenhl-2-ilcarbÆmico

A un balOn de fonda redondo, de tres cuellos y 50 mL, se le agrego piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico (1 g, 3.38 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para formar una suspension. A esta suspensiOn se le agregO 9-bromo-1,1-dimetoxinonano (1.1g, 1.3 mmol) y trietilamina (0.57 g, 4.1 mmol), y la mezcla resultante se calentO a 65°C por 6 h (la reacciOn se monitoreO mediante HPLC hasta que el material de partida es < 5 %). La mezcla de reacciOn fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente, en cuyo tiempo la mezcla formó una suspension espesa. Se adicionO agua (5 mL) y la mezcla fue filtrada para recolectar el sôlido sabre frita comUn de limadura de vidrio. El sOlido fue lavado con soluciOn de acetonitrilo pre-

mezclada (10 mL) y agua (5 mL) y luego con otra soluciôn pre-mezclada de acetonitrilo (10 mL) y agua (2 mL). El sOlido resultante fue secado al aire para producir el intermediario del tItulo (1.37 g, 84%, pureza > 96 % mediante LC, I H NMR) como un sOlid blanco.

(d) I -(9-Oxononil)piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

A un frasco de fonda redondo de 500 mL con un agitador magnØtico
so le agregO 1-(9,9-dimetoxinonil)piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico (7.7 g, 15.9 mmol) y luego acetonitrilo (70 mL) y ÆcidoclorhIdrido 1M acuoso (70 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por I h y luego se adicionó diclorometano (200 mL). Esta mezcla se agitO por 15 mm. y luego las capas fueron separadas. La capa organica fue secada (MgSO4), filtrada y concentrada a presiOn reducida para producir el intermediario del tItulo (6.8 g), que se usó en el siguiene paso sin purificaciOn ad icional.

(e) I -(9-{Bencil-((R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-iI)-2-(ter.butildimetilsilaniloxi)etil]amino}nonil)-piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-11carbÆmico

A un frasco de fondo redondo de 300 mL se el agregO 5-[(R)-2-benci lamino-1 -(ter-butildimetilsiIaniloxi)etil]-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona (5 g, 9.73 mmol), diclorometano (100 mL) y Æcido acØtico glacial (0.6 mL, 10 mmol). Esta mezcla fue enfriada hasta 0°C usando un baæo de hielo, y se agregO 1-(9-oxononhl)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico (4.6 g, 9.73 mmol) con agitacion. Esta mezcla se agito a 0°C por 30 minutos y entonces se adicionO triacetoxiborohidruro de sodio (6. 15 g, 29 mmol) en posciones durante 15 minutos. La mezcla de reacciOn se agitO de 00 10°C por 2 horas y luego se agregO soluciOn de bicarbonato de sodio saturada acuosa (50 mL) y esta mezcla se agitó por 15 minutos. Las capas fueron entonces separadas y la capa organica se lavO con soluciOn de cloruro de sodio acuoso al 5% (50 mL), se secO (MgSO4), filtrO y concentrO a presion reducida para producir el intermediario del tItulo (8.5 g, 80% de pureza mediante HPLC), que se usO sin purificaciOn adicional.

101

it

I

(f) I -{9-[(R)-2-(ter-butildimet!lsiIanhloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-I 2-dihidroquinolin-5-il)etiiamino]nonil}piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A un frasco de fonda redondo de 200 mL se le agrego el intermediario
del Paso E (8.5 g, 9 mmol), etanol (100 mL) y acid oacØtico glacial (0. 54 mL, 18 mmol), y esta mezcla se agitO hasta que el sOlido se disolviO. La mezcla de reacciOn se purgó con hidrOgeno por 5 mm., y luego se adicionó paladio sobre carbOn al 10% (1.7 g). Esta mezcla se agitO a temperatura ambiente mientras se burbujeO lentamente hidrOgeno a travØs de la mezcla de reacción hasta quo so observO una conversiOn >95% mediante HPLC (aproximadamonte 8-9 h). La mezcla fue entonces filtrada a travØs de un tapOn de Celita y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografia de gel de sulice(15g silica/ Ig de crudo) usando 5% do MeOH en DCM/0.5% de NH40H (10 x 150 mL), 8% do MeOH en DCM/0.5% de NH40H (10 x150 mL) y 10% de MeOH en DCM/0.5% de NH40H (10 x 150 mL). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y el solvente fue removido a presiOn reducida mientras la temperatura se mantenha < 35°C Para dal el intermediario del tItulo (4.05 g, 97% de pureza).

(g) I -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-iI)etilamino]nonil}piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarbªmico

A un frasco do fondo redondo de 200 mL se le agregO el intermediario
del Paso F (4.05 g, 5.36 mmol) y diclorometano (80 mL), y Ia mezcla resultante se agitO hasta quo el sOlido se disolviO. Se agregó trihidrofluoruro do trietilamina (2.6 mL, 16 mmol) y se continuO la agitación baja nitrógeno por 18 a 20 h. Se aæadiOmetanol (20 mL) y entoncos so agregO lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), y la mezcla se agitó por 15 mm. Las capas fueron entoncos separadas y la capa orgÆnica so lavO con solución de cloruro do sodio acuoso saturado (20 mL), se secO (MgSO4), filtrO y concentró a prosiOn reducida Para producir el compuesto del tItulo (3. 5g, 98% do pureza mediante HPLC) como un sOlido amarillo.

102

Ejemplo 3B
I -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilaminolnonil}piperidin-4-iI ester de la sal del Æcido naftalen-1,5-disulf6nico

Se disolvió 1-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico (1.0 g, 1.56 mmol, base libre) en metanol (10 mL; bajo contenido de agua). Se agregO una soluciOn de Æcido naftalen-1,5-disulf6nico (0.45 g, 1.56 mmol) en metanol (5 mL; bajo contenido de agua), y la mezcla de reacciOn se agitO a 30°C por dos horas, y luego a temperatura ambiente durante Ia noche (18 h). La suspensiOn espesa resultante fue filtrada y la torta filtrada fue lavada con metanol (5 mL) y luego secada para darel compuesto del tItulo (1.16 g, 80% de rendimiento) como un sOlido cristalino color hueso.

Preparación 16
N-{2-benci1ox1i-5-[(R)-2-bromo-I -(ter-butildimetilsiIaniloxi)etiljfenil}-
formamida

Se d isolviO (R)-2-Bromo-1 -(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol (9.9 g,
28 mmol) en dimetilformamida (36 mL). Se agregaron imidazol (2.3 g, 34
mmol) y ter-butildimetilsilil cloruro (4.7 g, 31 mmol). La soluciOn se agitO bajo

4 atmOsfera de nitrOgeno por 72 h. Se agregaron imidazol (0.39 g, 5.7 mmol) y
ter-butildimetilsilil cloruro (0.64 g, 4.3 mmol) adiconales, y la reacciOn se
agitO por un adicional de 20 h. La mezcla de reacciOn fue entonces diluida
con una mezcla de acetato de isopropilo (53 mL) y hexanos (27 mL) y se
transfiriO a un embudo de separacion. La capa organica fue lavada dos
veces con una mezcla de agua (27 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado
(27 mL), seguido por un lavado final con cloruro de dosio acuoso saturado (27 mL). La capa organica fue secada sobre sulfato de sodio. Se agregaron gel de sIlice(23.6 g) y hexanos (27 mL) y la suspension se agitO por 10 mm. Los sOlidos fueron removidos mediante filtración y el filtrado fue concentrado al vaclo. El residuo fue cristalizado de hexanos (45 mL) para producir 8.85 g (19 mmol, 68 %) del compuesto del tItulo como un sólido. MS m/z: [M+H1 calc para C22H30NO3S1Br 464.1; encontrado 464.2.

r 103

El material de partida, (R)-2-bromo-1 -(3-formamido-4-benciloxifenil)etanol, se puede preparar como se describe en la Patente U.S.
No. 6,268,533 BI; o R. Heft et al., Organic Process Research and Development, 1998, 2: 96-99; o usando los procedimientos similares a los descritos en Hong et al., Tetrahedron Left., 1994, 35:6631; o similares a los descritos en la Patente U.S. No. 5,495,054.

Preparación 17
1-(9-1 -(R)-2-(4-Benciloxi-3-formi laminofenil)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etilamino]non!l}piperidin-4-il ester del Æcido
* bifenil-2-1111carbÆmico

El producto de la PreparaciOn 16 (500 mg, 1.008 mmol) y yoduro de sodio (243 mg, 1.62 mmol) se agitaron en tetrahidrofurano (0.5 mL) por 15 min a temperatura ambiente. Luego se adicionO el producto de la PreparaciOn 11, (564 mg, 1.29 mmol) y bicarbonato de sodio (272 mg, 3.24 mmol), y la mezcla de reacciOn se calentô a 80°C por 24 h. La mezcla de reacciOn se dejO entonces enfriar. Luego se agregO agua (2 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 2 mL). Los extractos orgÆnicos combinados fueron lavados con Æcido clorhIdrico I M (2 x I mL), secados (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla flash (5-10% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del tItulo (360 mg, 0.44 mmol,41% de rendimiento). HPLC (10-70) Rt = 4.96; MS m/z: [M+H1] caic para C49H65N405 821.51; encontrado 821.9.

Preparación 18
I -{9-((R)-2-(4-benciloxi-3-form1111am1nofen11)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4411 ester del Æcidobifenil-2-111carbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de Ia PreparaciOn 17 (360 mg,
0.44 mmol) en tetrahidrofurano (2.2 mL) a temperatura ambiente se le agregO trihidrofluoruro de trietilamina (108 j.iL, 0.66 mmol). La mezcla de reacciOn se agitO por 24 h y luego se diluyO con diclorometano (5 mL), y se lavó con ÆcidoclorhIdrico 1M (2 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL). La fase orgÆnica fue secada(sulfato de magnesio) y el solvente fue

104

removido a presion reducida. El compuesto del tItulo crudo se usO directamente en el siguiente paso sin punficaciOn adicional. HPLC (10-70) Rt= 4.6; MS mlz: [MI-Hi caic para C431-1N405 707.43; encontrado 707.8.

Ejemplo 4
I -{9-[(R)-2-(3-formi lamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]non!l}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico, Ditrifluoroacetato

Se agregó paladio (10 %p (base seGa) sobre carbon activado) (124
mg) a una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 18 (311 mg, 0.44 mmol) en etanol (4 mL), y la mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno. DespuØs de agitaciOn por 12 h, la mezcla de reacciôn fue filtrada a travØs de un tapOn de Celita, lavada con metanol (2 mL), y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo (41 mg). HPLC (10-70) Rt = 3.0; MS mlz: [MI-Hi caic para C361-148N405 617.39; encontrado 617.5.

Ejemplo 5
I -{9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinotin-5-iI)etilamino]nonil}piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico,  Ditrifluoroacetato

Se agrego paladio (10 %p (base seca) sobre carbOn activado)(80 mg)
a una solución agitada del producto del Ejemplo 3 (80 mg, 0.11 mmol) en etanol (1.1 mL). y la mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno. La mezcla de reacciOn se agitO por 12 h, yluego se filtrO a travØs de un tapOn de Celita, se lavó con metanol (2 mL) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El material crudo fue re-sometido a las condiciones anteriores para asegurar la reacciôn completa. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del tItulo (6 mg). HPLC (10-70) Rt = 3.23; MS m/z: [MI-Hi caic para C38H50N405 643.39; encontrado 643.7.

Preparación 19
Metil ester del ªcido 3-[4-(bitenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1 - ii]propiónico

Se agregO metil 3-bromopropionato (553 gL, 5.07 mmol) a una soluciOn agitada del producto de Ia PreparaciOn 8 (1.00 g, 3.38 mmol) y DIPEA (1.76 mL, 10.1 mmol) en acetonitrilo (34 mL) a 50°C, y la mezcla de reacciOn se calentó a 50°C durante la noche. El solvente fue entonces removido a presion reducida y el residuo se disolviO en diclorometano (30 mL). La soluciôn resultante fue lavada con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), secada (sulfato de magnesio), y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla de columna (5-10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del tItulo (905 mg, 70%).

Preparación 20
Acido 3-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1 -il]propiónico

Una solución agitada del producto de la Preparación 19 (902 mg, 2.37 mmol) e hidróxido de Iitio (171 mg, 7.11 mmcl) en 50% de THF/1-120 (24 mL) se calentO a 30°C durante la noche, y luego se acidificó con ÆcidoclorhIdrico concentrado, y se liofihizó para dar el compuesto del tItulo (-100% de rendimiento, tamblØn contiene sales do LiCI).

Preparación 21
Ter-butil ester del Æcido{5-((R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihyiroquinolin-5-il)-2-(ter-butildimetil-silanhloxi)etilamino]pentH}CarbÆmiCO

El producto de la PreparaciOn 13 (600 mg, 1.23 mmcl) y N-ter-butoxicarbonil-1,5-diaminopentano (622 mg, 3.07 mmcl) se disolvieron en dimetil sulfôxido (1.23 mL) y se calentaron a 105°C por 6 h. La mezcla de reacciOn fue entonces enfriada y diluida con acetato de etilo (10 mL) y se lavO con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 mL). La fase orgÆnica fue secada (sulfate de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografia de

106

columna (5-10% de metanol/diclorometano) para dar el compuesto del titulo (-100% de rendimiento).

Preparación 22
5-[(R)-2-(5-aminopentilamino)-I -(ter-butildimetilsilanhloxi)etil]-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona

Una solución del producto de la PreparaciOn 21 (800 mg, 1.31 mmol)
en ÆcidotrifluoroacØtico/diclorometano (25%, 12 mL) se agito a temperatura
ambiente por I hora. El solvente fue entonces removido a presiOn reducida y

0 el residuo crudo se disolviO en diclorometano (15 mL), y se lavO con

hidrOxido de sodio I N (8 mL). La fase organica se separO, secó (sulfato de
magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el
compuesto del tItulo (509 mg, 81% de rendimiento durante dos 2 pasos).

Preparación 23
I -(2-{5-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(ter-butHdimetilsilaniloxi)etilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Al producto de la Preparación 20 (417 mg, 1.13 mmol) y HATU (430

4p mmol)

1.13 mmol) se le agregO el producto de la Preparación 22 (458 mg, 0.90 mmol) en DMF (1.8 mL), seguido de DIPEA (204 jiL, 1.17 mmol). La mezcla de reacciOn se agitO a 50°C por 12 h, y luego el solvente fue removido a presion reducida. El residuo crudo se disolviO en diclorometano (10 mL). La solución resultante fue lavada con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 mL), secado (sulfato de magnesio), y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografIa de columna (5-10% de metanol/diclorometano y 0.5% NH40H) para dar el compuesto del tItulo (240 mg, 31 % de rendimiento).

Preparación 24
I -(2-{5-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il ester del ªcido bifenil-2-111carbÆmico

107

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 23 (240 mg,
0.28 mmol) en diclorometano (2.8 mL) se le agrego trihidrofluoruro de trietilamina (91 p.L, 0.56 mmol). La mezcla de reacciOn se agito por 10 h, y luego se diluyO con diclorometano (10 mL). La solución resultante fue entonces lavada con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL), y luego Ia fase organica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del tItulo (209 mg, 100% de rendimiento).

Ejemplo 6
I -(2-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-ilo)etilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il ester del Æcido bifeniI-2 ilcarbÆmico,Ditrifiuoroacetato

A una solución agitada del producto de la PreparaciOn 24 (209 mg, 0.28 mmol) en etanol (2.8 mL) se le agregO paladio (10 %p (base seca) sobre carbon activado) (81 mg), y la mezcla de reacción se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno y se agito durante Pa noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo (58 mg). HPLC (10-70) Rt = 2.30; MS n7/z: [M+H1 calc para C37H45N506 656.34; encontrado 656.6; [a]20D -6.5 (c 1.0 mg/mL, Cagua).

Ejemplo 6A
I -(2-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilcarbamoilletil)piperidifl-4-iJ ester del Æcido bifenil-2-

ilcarbÆmico

Alternativamente, el compuesto del titulo se puede preparar de Pa siguiente manera:

(a) 5-Cloropentanal

A un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 2 L, equipado con un agitador magnØtico, embudo de adiciOn y controlador de temperatura bajo

108

nitrógeno, se le agregO 5-cloropentanol (53 g, 0.433 mol) y diclorometano (300 mL). Esta mezcla se enfriO hasta 5°C y se adicionO una soluciOn de bicarbonato de sodio (5 g, 0.059 mol) y bromuro de potaslo (5.1 g, 0.043 mol) en agua (225 mL). Se agregó radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (63 mg, 0.4 mmol), y luego se agregO par gotas una soluciOn de lejia de 10 a 13% (275 mL) a travØs del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura se mantenha a aproximadamente 8°C (+/-2°C) con un baæo enfriado con hielo(durante aproximadamente 45 mm.). DespuØs que la adiciôn de lejIa estaba completa, la mezcla se agitO por 30 mm. mientras la temperatura se mantenIa a aproximadamente 5°C. Se aæadiO unasoluciOn de bisulfito de sodio (4 g) en agua (30 mL) y la mezcla resultante se agitO a temperatura ambiente por 30 mm. Las capas de la mezcla fuern entonces separadas, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (1 x 50 mL). Las capas de diclorometano combinadas fueron luego lavadas con agua (1 x 50 mL), secadas (MgSO4), filtradas y concentradas a presion reducida para producir el compuesto del tItulo (53 g).
El producto fue destilado a 650C/8 torr (1066.4 Pa) para producir el
compuesto del tItulo (31.16 g) coma un sOlido naranja (pureza GC fue de 70
a 80 %).

El producta fue purificado adicionalmente mediante la adiciOn del

material crudo (4 g) a una mezcla de etanol (920 mL), acetato de etilo (12 40 mL) y agua (4 mL). Se agregó bisulfito de sodio (4g), y la mezcla se calentO
a reflujo por 4 h y luego se enfriO hasta temperatura ambiente, y se agitO par
14 h a temperatura ambiente para formar una suspension muy espesa. Los
sOlidos fueron filtrados en un filtro de frita camün, lavados con la mezcla de
solvente (5 mL) y los sólidos fueron secados sobre el filtro para dar 8.4 g del
aducto de bisulfito. Este material fue entonces agregado a MTBE (20 mL) y
se agregO hidrOxido de sodio acuoso IN (45 mL) con agitación vigorosa. La mezcla bifÆsica resultante se agitO vigorousamente hasta que todos los sOlidos se habian disuelto (aproximadamente 15 mm) y luego [as capas fuern separadas. La capa acuosa se extrajo con MTBE (20 mL) y las capas de MTBE combinadas fueron secadas (MgSO4), filtradas y concentradas para producir 3.46 g del compuesto del tItulo como un lIquido incoloro (pureza GC> 90 %).

109 (&C

(b) 5-[(R)-2-[Bencil-(5-cloropentil)amino]-1 -(ter-
butildimetiIs!Ianiloxi)etil]-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona

A un frasco de fondo redondo de tres cuellos de I L se le agrego el producto de la Preparaciôn 28 (48.4 g, 94 mmol), diclorometano (400 mL) y ÆcidoacØtico glacial (11.3 mL). Esta mezcla se agitO a 0°C (baæo de hielo) y
se adicionO el producto del paso (a) (12.5 g, 103.6 mmol) y se continuó la agitaciôn por 15 mm. Luego se aæadió triacetoxiborohidruro de sodio (59.8 g, 282 mmol) en porciones durante un perlodo de 15 mm., y la mezcla resultante se agitO de 0°C a 10°C por 2 h. Se aæadió entonces soluciOn de bicarbonato de sodio saturado acuoso (200 mL) lentamente (evoluciOn de gas) y se continuO la agitaciOn por 15 mm. El pH de la soluciOn se ajustO luego con carbonato de sodio sOlido hasta un pH de aproximadamente 9, y las capas fueron separadas. La capa organica fue lavada con solución de
cloruro de sodio al 5% acuoso (200 mL), secada (MgSO4), filtrada y
concentrada a presiOn reducida para producir el compuesto del tItulo (53 g).

(c) 5-((R)-2-[(5-N,N-diformilaminopentil)bencilamino]-1 -(ter-
butlldimetil-silaniloxi)etil]-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona

A una soluciOn agitada del producto del paso (b) (26.5 g, 42.8 mmol)
’, en 1-metil-2-pirrolidinona (175 mL) se le agregO diformilamida de sodio (6.1 g, 64.2 mmol) y yoduro de sodio (2.13 g, 14.3 mmol). El frasco de reacciôn
fue limpiado con nitrogeno y luego la mezcla se calentó a 65°C por 8 h. La
mezcla fue luego enfriada hasta temperatura ambiente, y se agregaron agua
(300 mL) y acetato de etilo (100 mL). Esta mezcla se agitO por 10 mm. y
entonces las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con
acetato de etilo (150 mL) y las capas organicas combinadas fueron lavadas con agua (300 mL), solución de salmuera al 50% (300 mL), agua (300 mL), secadas (MgSO4), filtradas y concentradas para producir el compuesto del tItulo (23.3 g).

(d) 5-[(R)-2-[(5-aminopentil)bencilamino]-1 -(ter-
butildimetilsilanhloxi)etilj-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona

A una soluciOn agitada del producto del paso (c) (10.5 g, 16 mmol) en metanol (75 mL) se le agregO Æcidop-toluensulfOnico (7.42 g. 39 mmol). La

110 (\(.

mezcla resultante se calentó a 40°C por 15 h y luego se concentró a presiOn reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Se agregó metanol (70 mL) y la mezcla se calentO a 50°C por 2 h, y luego se concentró
a presiOn reducida. Se adicionaron agua (100 mL), metanol (50 mL) y MTBE
(100 mL) y esta mezcla se agitO por 15 min y entonces las capas fueron separadas. A la capa acuosa se le agrego hidróxido de sodio acuoso I N (45 mL) y MTBE (100 mL), y esta mezcla se agitO par 15 mm. Las capas fueron entonces separadas, y la capa acuosa se extrajo con MTBE (100 mL). Las capas de MTBE combinadas fueron secadas (MgSO4), filtradas y concentradas para producir el compuesto del tItulo como un aceite amarillo (7.3 g). Este material contenha aproximadamente 13% (por HPLC) del compuesto

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

A una solución del producto de la Preparación 8 (50 g, 67.6 mmol) en diclorometano (500 mL) se le agrego Æcidoacrilóico (15.05 mL, 100 mmol). La mezcla resultante se calentO a 50°C baja reflujo por 18 h y luego el solvente fue removido. Se adicionó metanol (600 mL) y esta mezcla se calentO a 75°C por 2 h, y luego se enfriO hasta temperatura ambiente para formar una suspension espesa. El sOlido fue recolectado mediante filtraciOn, lavado con metanol (50 mL) y secado al aire para producir el compuesto del tItulo (61g, >96% de pureza) como un polvo blanco.

(f) I -[2-(5-{bencil-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]amino}- pentilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Una mezcla del producto del paso (e) (3.68 g, 10 mmol) y N,N-dimetilformamida (50 mL) se calentó a 60°C hasta que el sOlido se disolviO completamente y luego se enfriO hasta temperatura ambiente. Se agregO el producto del paso (d) (6 g, 10 mmol) y diisopropiletilamina (3.5 mL), y la mezcla de reacciOn se enfriO hasta 0°C. Se aæadiOPyBOP (6.25 g, 12 mmol) en una porciOn y la mezcla de reacciOn se agito a 0°C hasta temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacciOn fuen entonces vertida en agua frIa (500 mL) con agitacion, y el pH de la mezcla resultante se ajustO hasta aproximadamente 2 usando Æcido clorhIdrico acuoso 1M. Esta mezcla se

agitO por 15 min y luego se filtró para recolectar el sólido, que fue lavado con agua (100 mL) y se secO para producir el compuesto del tItulo (8.7 g, pureza de HPLC> 95%) como un sôlido color hueso.

(g) I -(2-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilaminojpentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

El producto del paso (f) puede ser desprotegido usando esencialmente los mismos procedimientos a los descritos en Ia Preparación 24 y el Ejemplo 6 para producir el compuesto del tItulo.

Preparación 25
2-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)etanal

(a) 2-(N-benciloxicarbonil-N-metilamino)etanol

Se agregO bencilcloroformato (19 g, 111.1 mmol) en THF (20 mL) gota
a gota durante 15 min a una soluciôn agitada de 2-(metilamino)etanol (10 g, 133.3 mmol) en THF (100 mL) y carbonato de sodio acuoso (100 mL) a 0°C. La mezcla de reacciOn se agitO a 0°C por 12 h y luego se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa organica se lavó con carbonato de sodio acuoso (200 mL) y se secO (carbonato de potasio) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (22.5 g, 97% de rendimiento).

(b) 2- (N-benciloxicarbonil-N-metilamino)etanal

Se agregaron DMSO (71 mL, I mol) y DIPEA (87.1 mL, 0.5 mol) a una soluciOn agitada del producto del paso (a) (20.9 g, 0.1 mol) en diclorometano (200 mL) a 10°C. La mezcla de reacción se agitO a 10°C por 15 min y luego se agregó complejo piridina triOxido de azufre (79.6 g, 0.5 mol), y la mezcla resultante se agitO por I hora. La mezcla de reacciOn so neutralizô con la adiciOn de Æcido clorhidrico IM (200 mL). La capa orgÆnica fue separada y lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), salmuera (100 mL), secada (carbonato de potasio) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (20.7 g, 100% de rendimiento).

112

Preparación 26
I -[2-(metilamino)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-1111carbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 25 (20.7 g, 100 mmol) y el producto de la Preparación 8 (25 g, 84.7 mmol) en MeOH (200 mL) se le agregO triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 g, 100 mmol). La mezcla de reacciOn se agitó por 12 h a temperatura ambiente y luego fue neutralizada con Æcido clorhIdrico2M, y el solvente fue removido a presion reducida. El residuo se disolviO en acetato de etilo (200 mL) y lavado con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y salmuera (50 mL), y luego se secó (sulfato de magnesio), y el solvente fue removido a presion reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla de columna (50-90% de EtOAc/hexanos) para dar 1-[2-(benciloxicarbonhl-metilamino)etil]piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico como un aceite.

El aceite se disolviO en metanol (100 mL) y se agregO paladio (10 %p (base seca) sobre carbOn activado) (5 g). La mezcla de reacción se agito bajo hidrógeno (30 psi) por 12 h y luego se filtrO a travØs de Celita, que fue lavada con metanol, y el solvente fue evaporado para dar el compuesto del tItulo (13.2 g, 44% del rendimiento).

Preparación 27
I -{2-[(6-Bromohexanoil)metilamino]etil}piperidin-4-il ester del Æcido

bifenil-2-ilcarbÆmico

Se agregO cloruro de 6-bromohexanoilo (3.23 mL, 21.1 mmol) a una solución agitada del producto de Ia PreparaciOn 26 (6.2 g, 17.6 mmol) y DIPEA (6.13 mL, 35.2 mmol) en dicloroetano (170 mL). La mezcla de reacciOn se agitO por I hora y luego se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavO con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL), y luego se secó (sulfato de magnesio). El solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (6. 6 g, 73% de rendimiento).

113

Preparación 28
8-benciloxi-5-[(R)-2-(N-bencilamino)-1 -(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-1 H-quinolin-2-ona

Una soluciOn agitada del producto do la PreparaciOn 13 (1.00 g, 2.05 mmol) y bencilamina (493 1tL, 4.51 mmol) en DMSO (1. 7 mL) se calentó a 105°C por 4 h. La mezcla de reacciOn so dejô enfriar y fue entonces diluida con EtOAc (10 mL) y la capa orgÆnica fue lavada con coluciOndo cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) e hidróxido de sodio IN (5 mL), secada (MgSO4) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla do columna (50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del tItulo (700 mg, 67%). MS mlz: [M+H+] caic para C31 H38N203S1 515.27; encontrado 515.5.

Preparación 29
I -{2-[(6-{Bencil-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(ter-butildimetiosilanhloxi)etil]amino}hexanoil)-metilamino]etil}piperidin-4-iI
ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 28 (807 mg,
1.57 mmol) y DIPEA (819 tL, 4.7 mmol) en acetonitrilo (3.14 mL) so le pagregO el producto de la PreparaciOn 27 (995 mg, 1.88 mmol). La mezcla de reacciOn so calentô hasta 80°C por 24 h. El solvente fue removido a presiOn
reducida y el residuo so disolviO en EtOAc (10 mL) y luego se IavO con
soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL), se secO (sulfato
de magneslo), y el solvente fue removido a presiOn reducida. El material
crudo fue purificado mediante cromatografia de columna (4-6% do MeOH/DCM) para obtener el compuesto del tItulo (452 mg, 30% do rendimiento).

Preparación 30
I -{2-[(6-{Bencil-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietil]amino}hexanoil)metilamino]etil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

114

A una soluciOn agitada del producto de la Preparación 29 (452 mg,
0.47 mmol) en diclorometano (4.7 mL) se le agregO trihidrofluoruro de trietilamina (116 pL, 0.71 mmol). La mezcla de reacciOn se agitó por 10 h. y luego se diluyô con diclorometano (10 mL) y se Iavô con soluciOn de
bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase organica fue entonces
secada (MgSO4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el
compuesto del titulo (100% de rendimiento).

Ejemplo 7
I -[2-((6-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-

4 il)etilaminojhexanoil}metilamino)etiljpiperidin-4-iI ester del Æcido
bifenil-2-ilcarbÆmico,Ditrifluoroacetato

A una soluciOn agitada del producto do la PreparaciOn 30 (400 mg,
0.47 mmol) en etanol (4.7 mL) se le agregO paladio (10 %p (base seca)
sobre carbOn activado) (160 mg), y la mezcla do reacciOn se colocO bajo una
atmOsfera do hidrOgeno y so agitO durante la noche. La mezcla de reacción
fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC proparativa para dar el compuesto del tItulo (73 mg). HPLC (10-70) Rt = 2.33; MS mlz: [M+H1 calc para C38H47N506 670.36; encontrado 670. [a]20D = -9.4 (c = I.Omg/mL, agua).

Preparación 31
I -(2-(4-(Aminometil)fenhlcarbamoil)-etiljpiperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

A una solución agitada do 4-(N-ter-butoxicarboni laminometil)anil ina
(756 mg, 3.4 mmol), el producto do la ProparaciOn 20 (1.5 g, 4.08 mmol) y HATU (1.55 g, 4.08 mmol) on DMF (6.8 mL) so le agregO DIPEA (770 j.tL, 4.42 mmol). La mezcla de roacción se agitó a 50°C durante la noche y luego el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavO con solución do bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase organica fue entonces secada (sulfato do magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografia flash (5-10% de MeOH/DCM) para dar un sOlido, que se disolviO en TFNDCM (25%, 30 mL) y so agitO a

115

temperatura ambiente por 2 h. El solvent fue entonces removido a presiOn reducida y el residuo crudo se disolviO en diclorometano (30 mL) y se lavO con hidrOxido de sodio IN (15 mL). La fase organica fue separada, secada (sulfato de magneslo) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (1.5 g, 94% durante 2 pasos).

Preparación 32
I -[2-(4-{[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-iI)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etilamino]metil}fenUcarbamoil)etil]-piperidifl-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Una soluciOn del producto de la Preparación 31 (489 mg, 1.04 mmol),
el producto de Ia PreparaciOn 13 (610 mg, 1.25 mmol), bicarbonato de sodio (262 mg, 3.12 mmol) y yoduro de sodio (203 mg, 1.35 mmol) en THF (0.52 mL) fue calentada a 80°C por 12 h. La mezcla de reacciOn se diluyO con diclorometano (10 mL) y se lavO con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase orgÆnicafue secada (MgSO4) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla flash (10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del tItulo como un sOlido (687 mg, 77% de rendimiento).

Preparación 33
I -[2-(4-{[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidifl-4-il ester del Æcido

bifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 32 (687 mg, 0.8 mmol) en diclorometano (8 mL) se le agregO trihidrofluoruro de trietilamina (261 jxL, 1.6 mmol). La mezcla de reacciOn se agitO por 10 h y luego se diluyO con diclorometano (20 mL) y se lavO con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgÆnica fue entonces secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (500 mg, 81 % de rendimiento).

116

Ejemplo 8
I -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-1 lcarbÆmico,Ditrifiuoroacetato

A una solución agitada del producto de la PreparaciOn 33 (500 mg, 0.65 mmol) en etanol (6.5 mL) so le agregO paladlo (10 %p (base seca) sobre carbOn activado) (200 mg), y la mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmOsfera do hidrOgeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacciOn fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo (81 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) Rt = 2.41; MS mlz: [M+H1 caic para C391-141N506 676.32; encontrado 676.5.

Preparación 34
I -(2-ter-butoxicarbonHaminoetil)piperidin-4-iI ester del ªcido bifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 8 (2.00 g, 6.76 mmol) y DIPEA (3.54 mL, 20.3 mmol) en acetonitrilo (67.6 mL) a 50°C se le agregO bromuro de 2-ter-butoxicarbonilaminoetil (1.82 g, 8.11 mmol), y la mezcla de reacciOn se calentO a 50°C durante Ia noche. El solvente fue entonces removido a presiOn reducida y el residuo se disolviO en diclorometano (60 mL) y se lavO con soluciOn de bicarbonato de sodlo acuoso saturado (30 mL). La fase orgÆnica fuesecada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla de columna (5 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del titulo como un sOlido (2.32 g, 78% de rendimiento).

Preparación 35
I -(2-Aminoetil)piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

El producto de la PreparaciOn 34 se disolviO en TFNDCM (25%, 52
mL) y se agitO a temperatura ambiente por 2 h. El solvent fue entonces removido a presiOn reducida y el residuo crudo se disolviO en diclorometano (30 mL) y se lavO con hidrOxido de sodio IN (15 mL). La fase orgÆnica fue

117

separada, secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presion reducida para dar el compuesto del tItulo (1.61 g, 90% de rendimiento).

Preparación 36
I -[2-(4-Aminometilbenzoi lam!no)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

A una soluciOn agitada del producto de la Preparación 35 (339 mg, I mmol), Æcido4-(ter-butoxicarbonilaminometil)benz6ico (301 mg, 1.2 mmol) y HATU (456 mg, 1.2 mmol) en DMF (2 mL) se le agregO DIPEA (226 jtL, 1.3 mmol). La mezcla de reacciOn se agito a temperatura ambiente durante la noche y luego el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo resultante se disolviO en diclorometano (20 mL) y se lavO con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgÆnica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo se disolviO en TFNDCM (25%, 10 mL) y esta mezcla se agitO a temperatura ambiente por 2 h. El solvente fue removido a presion reducida y el residuo crudo se disolviO en diclorometano (15 mL) y se lavO con hidrOxido de sodio I N (5 mL). La fase orgÆnica fueseparada, secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida para producir el compuesto del tItulo (472mg, 100% durante 2 pasos).

Preparación 37
I -[2-(4-{[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etilamino]metil}benzollamino)etil]-piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbªmico

Una solución del producto de la PreparaciOn 36 (520 mg, 1.1 mmol),
el producto de la PreparaciOn 13 (634 mg, 1.3 mmol), bicarbonato de sodio (277 mg, 3.3 mmol) y yoduro de sodio (215 mg, 1.43 mmol) en THF (0.55 mL) se calentO a 80°C por 12 h. La mezcla de reacciOn fue entonces diluida con diclorometano (10 mL) y lavada con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase orgÆnica fue luego secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado med iante cromatografia flash (5-10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del tItulo como un sOlido (316 mg, 33% de rendimiento).

118

Preparación 38
I -[2-(4-{[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]metil}benzoilamino)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

A una soluciOn agitada del producto de la Preparación 37 (316 mg,
0.36 mmol) en diclorometano (3.6 mL) se le agrego trihidrofluoruro de trietilamina (117 l.LL, 0.72mmol). La mezcla de reacciOn se agitO por 10 h y fue entonces diluida con diclorometano (10 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase organica fue secada (MgSO4) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo, que se uso directamente en el siguiente paso (100% de rendimiento).

Ejemplo 9
I -(2-(4-{((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzoilamino)etillpiperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmicoDitrifluoroacetato

A una soluciôn agitada del producto de la Preparaciôn 38 (275 mg, 0.36 mmol) en etanol (3.6 mL) se le agregô paladio (10 %p (base seca) sobre carbOn activado) (275 mg), y la mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmôsfera de hidrOgeno y se agitO durante la noche. La mezcla de reacciOn fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presiôn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del tItulo (6 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) Rt = 2.26; MS m/z: [M+H4] calc para C391-141N506 676.32; encontrado 676.5.

Preparación 39
I -(2-Aminoetil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-11carbÆmico

Se agregO bromuro de 2-ter-butoxicarbonilaminoetilo (1.22 g, 5.44 mmol) a una soluciOn del producto de la PreparaciOn 8 (1.46 g, 4.95 mmol) y diisopropiletilamina (1.03 mL, 5.94 mmol) en acetonitrilo (24 mL). La mezcla de reacciOn se agitó a 65°C por 12 horas, tiempo al cual el anÆlisis de MS

119

mostró que la reacciOn estaba completa. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad y luego se agregO diclorometano (10 mL). Se aæadiO Æcido trifluoroacØtico a esta mezcla y la mezcla se agitO a temperatura ambiente por 4 horas, tiempo al cual el anÆlisi de MS mostrô que Ia reacciOn estaba completa. La mezcla fue entonces concentrada hasta la mitad de su volumen y se adicionó hidrOxido de sodio IN a la soluciOn hasta que el pH se ajustO a 14. La capa organica fue lavada con salmuera, luego secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue concentrado para dar 1.6 g del compuesto del titulo como un sólido. MS m/z: [M+H1 calc para C201-125N302 340.2; encontrado 340.

Preparación 40
5-((R)-2-(5-Aminopenti lamino)-1 -(ter-butildimetilsilanhloxi)etil]-8-benciloxi-1 H-quinolin-2-ona

Se agregO N-ter-butoxicarbonil-1,5-diaminopentano (1.04 g, 5.12 mmol) a una solución del producto de la PreparaciOn 13 (1.00 g, 2.05 mmol) en sulfOxido de dimetilo (2 mL). La soluciOn se agitO a 75°C por 12 horas, tiempo al cual el anÆlisi deLCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacciOn fue entonces concentrada al vaclo hasta sequedad. Se le agregO diclorometano (2 mL) al residuo y luego se aæadiO Æcido

J

trifluoroacØtico (1 mL). La solución se agitO a temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas, tiempo al cabo cual el anÆlisisde MS mostrO que Ia reacciOn estaba completa. La soluciOn fue concentrada hasta la mitad de su volumen, y se agrego hidrOxido de sodio IN hasta que el pH se ajustO a
14. La capa orgÆnica fue recolectada, lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesia y luego concentrada para producir 782 mg del compuesto del titulo como un aceite. MS m/z: [M+H1 calc para C29H43N303Si 510.8; encontrado 510.

Preparación 41
I -(2-(3-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-i!)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etilamino]pentil}-ureidO)etil]piperidifl-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Se agrego dilmidazol carbonilo (127 mg, 0.78 mmol) a una soluciOn
del producto de Ia PreparaciOn 39 (266 mg, 0.78 mmol) en dimetil formamida

120

(4 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. DespuØs 3 horas, se aæadió el producto, de la Preparación 40 (399 mg, 0.78 mmol) a Ia mezcla de reacción y esta mezcla se agitO par 12 horas a temperatura ambiente, tiempo el cual el anÆlisis de LCMS determinô que la reacciOn estaba completa. La mezcla de reacción fue concentrada al vaclo y el residuo se diluyO con acetato de etilo (5 mL). La capa orgÆnica se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado (5 mL) y luego salmuera (5 mL). La capa organica fue secada sabre sulfato de magnesio, filtrada y luego concentrada para producir 597 mg del compuesto del tItulo como un sólido que se usO sin purificaciOn adicional. MS mlz: [M+H1 calc para C50H56N606Si 875.5; encontrado 875.

Preparacion 42
I -[2-(3-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihtdroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]pentit}ureido)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Se agregO trihidrofluoruro de trietilomina (0.16 mL, 1.02 mmol) a una soluciOn del producto de la Preparación 41 (597 mg, 0.68 mmol) en tetrahidrofurano (3.4 mL), y esta mezcla se agitO a temperatura ambiente par aproximadamente 12 horas, tiempo al cual se determinO que la reacciOn estaba completa mediante el anÆlisis de MS. La mezcla de reacción se diluyO con acetato de etilo (5 mL) y esta mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1N (5 mL), salmuera, se secO sobre sulfato de magnesia y concentró para dar 417 mg del compuesta del titulo como un sôlido. MS mlz: [M+H1 caic para C1-151N606 760.4; encontrado 760.

Ejemplo 10
I -[2-(3-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentil}ureido)etil]piperidin4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico,Ditrifluoroacetato

Una soluciOn del producto de la PreparaciOn 42 (417 mg, 0.55 mmol)
en etanol (3 mL) se purgO can nitrogeno par aproximadamente 10 minutos. Se agregO paladio (10 %p (base seca) sabre carbon activado) (200 mg) y la soluciOn se enriqueció de nuevo con nitrOgeno por aproximadamente 10 minutos. El frasco fue vertido al vaclo y luego Ilenado con nitrógeno tres

121
1 \

veces y entonces se colocó un balOn Ileno do hidrogeno sobre el frasco. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrOgeno por 12 horas, tiempo al cual se determinO que la reacciOn estaba completa, mediante el anÆlisis de MS. La mezcla do reacciôn fue entonces filtrada y el filtrado organico fue concentrato y purificado mediante HPLC (10-35% por 60 minutos) para dar
146 mg del compuesto del tItulo como un polvo. MS m/z: [M+H1 caic para C37H46N606 671.4; encontrado 670. HPLC (10-70) Rt = 2.6 minutos.

Ejemplo 11
I -(3-(3-{5-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentil}ureido)propil]piperidlln-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico,Ditrifluoroacetato

Usando el mØtodo descrito anteriormente en las Preparaciones 39-42
y el Ejemplo 10, y sustituyendo el bromuro de 3-ter-butoxicarbonilaminoprop-1-ilo por bromuro 2-ter-butoxicarbonilaminoetil en la PreparaciOn 39, se preparó el compuesto del tItulo. MS mlz: [M+H1] caic para C38H45N606 685.4; encontrado 684. HPLC (10 70) Rt = 2.6 minutos.

Preparación 43
6-(2-Bromo-(R)-I.ter-butildimetilsililoxi)etil-2,2-dimetil-1,3-benzodioxano

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

A 5-bromo-2-hidroxibencil alcohol (93 g, 0.46 mol, disponible en Sigma-Aldrich) en 2.0 L de 2,2-dimetoxipropano se le agregaron 700mL de acetona, seguido por cloruro de zinc (170 g). DespuØs de agitaciOn por 18 horas, so adicionO hidrOxido de sodio acuoso 1.0 M hasta que la fase acuosa era bÆsica. SeadicionO diletil Øter (1.5 L) a la suspensiOn y la fase organica fue decantada en un embudo de separaciOn. La fase orgÆnica fue lavada con salmuera, secada sobre Na2SO4, filtrada y concentrada a presion reducida para dar el compuesto del titulo como un aceite.

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

Al producto del paso (a) (110 g, 0.46 mol) en 1.0 L do THF a 78°C so
le agregaron 236 mL (0.51 mol) de n-butillitio 2.14 M en hexanos mediante

122

un embudo de goteo. DespuØs 30 minutos, se aæadió N-metil-N-metoxi acetamida (71 g, 0.69 mol, disponible de TCI). DespuØs 2 horas, la mezcla de reacciOn se enfriO rÆpidamente con agua, se diluyô con 2.0 L de amortiguador de fosfato 1.0 M acuoso (pH = 7.0) y se extrajo una vez con dietil Øter. La fase de dietil Øter se lavó una vez con salmuera, se secO sobre Na2SO4, filtró y concentrO a presiOn reducida para dar un aceite naranja claro. El aceite se disolviO en un volumen mmnimo de acetato de etilo, se diluyO con hexanos, y para dar el compuesto del titulo como un sOlido

cristalino.

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

Al producto del paso (b) (23.4 g, 0.113 mol) en 600 mL de THF a
-78°C se le agregaron 135 mL de hexametildisilazano de sodio 1.0 M en THF (Sigma-Aldrich). DespuØs de I hora, se agregO trimetilsilil cloruro (15.8 mL, 0.124 mol). DespuØs de otros 30 minutos, se agregO bromo (5.82 mL, 0.113 mol). DespuØs de 10 minutos, la reacción fue extinguida diluyendo la mezcla de reacciOn con dietil Øter y vertiendola en 500 mL de Na2SO3 acuoso al 5% premezclado con 500 mL de NaHCO3 acuoso al 5%. Las fases fueron separadas y la fase orgÆnica fuelavada con salmuera, secada sobre Na2SO4, filtrada y concentrada a presiôn reducida para dar el compuesto del titulo como un aceite que se solidificO al almacenamiento en el congelador.

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

Al producto del paso (c) (10 g, 35.1 mmol) en 100 mL de THF se le agrego el catalizador sólido de la Preparación 13, paso (c)(1) (0.97 g, 3.5 mmol). La soluciOn fue enfriada hasta entre 20°C 10°C, se agregO 131-13-THF (35 mL, 35 mmol) diluido con 50 mL de THF gota a gota mediante un embudo de goteo. DespuØs que la adiciOn estaba completa, la mezcla de reacciOn se dejó tibiar hasta temperatura ambiente. DespuØs do 30 minutos, la mezcla do reacciOn fue extinguida mediante la adiciOn lenta de 50 mL de metanol y luego se concentrO hasta un aceite espeso. El aceite fue purificado mediante cromatografla de gel de sIliceeluida con acetato de etilo/hexanos 1:2. Las fracciones fueron combinadas y concentradas para dar el compuesto del tItulo como un sólido color hueso.

123

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

Al producto del paso (d) (10 g, 34.8 mmol) e imidazol (4.7 g, 69.7 mmol) disuelto en 100 mL de DMF, se le agregO cloruro de ter-butildimetilsililo (5.78 g,38. 3mmol). La mezcla de reacción se agito por 18 horas. La mezcla de reacciOn fue entonces dividida entre 200 mL de cloruro de sodio saturado y 200 mL de dietil Øter. La capa acuosa se extrajo con 200 mL de dietil Øter. Las capas organicas fueron entonces combinadas, lavadas con cloruro de sodio saturado (3x100 mL), secadas sobre MgSO4 y concentradas. El producto fue purificado mediante cromatografla de silica gel, eluyendo con hexanos seguido de acetato de etilo al 5% en hexanes. Las fracciones deseadas fuern combinadas y concentradas para dar el compuesto del titulo como un aceite.

Preparación 44
I -{9-[2-(ter-ButildimetilsiIaniloxi)-2-(2,2-dimetil-4H-beflZO[1,3]dioxin-6-il)etilamino]nonil}piperidin-4-1111 ester del Æcidobifenil-2-111carbÆmico

El producto de la PreparaciOn 43 (802 mg, 2.00 mmol) y yoduro de
sodio (300 mg, 2.00 mmol) se agitaron en tetrahidrofurano (0.77 mL) por 15
, min a temperatura ambiente. Se agregaron el producto de la PreparaciOn 11 (675 mg, 1.54 mmol) y bicarbonato de sodio (388 mg, 4.62 mmol), y la
mezcla de reacciOn se calentô a 80°C por 24 h. La mezcla de reacciOn fue
entonces enfriada y se agrego agua (2 mL). La mezcla fue luego extraida
con diclorometano (2 x 2 mL). Los extractos orgÆnicos combinados fueron
secados (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn
reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografia flash (5-10% de metanol/diclorometano) para dar el compuesto del titulo como un sOlido (798 mg, 1.05 mmol, 60% de rendimiento). MS mlz: [M+H1 calc para C45H67N305Si 758. 5; encontrado 758.6.

124

Preparación 45
1 -{9-(2-(2,2-Dimetil-4H-benzo[1,3]dioxin-6-il)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Se agregO trihidrofluoruro de trietilamina (342 p.L, 2.10 mmol) a una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 44 (798 mg, 1.05 mmol) en diclorometano (10.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitO por 24 h y luego fue diluida con diclorometano (20 mL) y lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL). La capa orgÆnica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El compuesto crudo del tItulo se aislO como un aceite (659 mg, 1.02 mmol), que se usO en el siguiente paso sin purificaciOnadicional. MS m/z: [M+H1 caic para C391-153N305 644.4; encontrado 644.8.

Ejemplo 12
I -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]nonil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico,Ditrifiuoroacetato

Se agregó Æcido trifluoroacØtico (2.80 mL) a una solución agitada del producto de la Preparación 45 (600 mg, 0.93 mmol) en THF/1-120 (14 mL,

j

1:1), y la mezcla de reacciOn se agitO por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacciOn fue concentrada a presiOn reducida y disuleta en 20% de MeCN/H20, luego purificada mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del tItulo (200 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) Rt = 2.76; MS m(z: [M+H1 calc para C36H49N305 604.4; encontrado 604.8.

Preparación 46
1 -[1 -(9-Bencilaminononil)piperidin-4-il]-3-bifenil-2-ilurea

Se agregO N-Bencilamina (0.903 ml, 8.30 mmol) a una solución del producto de la PreparaciOn 4 (2.40 g, 5.52 mmol) en metanol (25 mL), y la mezcla resultante se agito a temperatura ambiente. DespuØs 10 mm, se aæadiO triacetoxiborohidruro de sodio (1.75 g, 8.30 mmol) a la mezcla de reacciOn. El progreso de la reacciôn se siguio mediante el anÆlisis deHPLC. DespuØs de 2 h a temperatura ambiente, la reacciOn se enfnó rÆpidamente

125

con agua (5 mL) y luego se concentrO a la mitad de su volumen al vaclo. La mezcla de reacciOn se diluyO con diclorometano (15 mL) y se Iavô con hidrOxido de sodio IN (2 x 10 mL) y luego con salmuera (5 mL). La capa organica fue secada sobre sulfato de magneslo y concentrada para producir el compuesto del tItulo.

Preparación 47
Metil ester del ªcido 2-benciloxi-5-(2-bromoacetil)benz6ico

(a) Metil ester del Æcido2-benciloxi-5-acetilbenz6ico

Se disolvio metil 5-acetilsalicilato (100 g, 0.515 mol) en acetonitrilo (1
L) en un frasco de 2 L bajo condiciones de reflujo y una atmOsfera de nitrogeno. Se agregO carbonato de potaslo (213.5 g, 1.545 mol) por porciones durante 15 mm. Se aæadiO bromuro de bencilo (67.4 mL, 0.566 mol) usando un embudo de goteo durante 15 mm. La reacciOn fue calentada
hasta 85°C por 9 h, y luego fue filtrada y enjuagada con acetonitrilo (100
mL). La soluciOn fue concentrada hasta aproximadamente 300 mL de
volumen a presiOn reducida y se dividio entre agua (I L) y acetato de etilo (1
L). La capa organica fue lavada con cloruro de sodio saturado (250 mL),
secada usando sulfato de magnesio (75 g), y luego filtrada y enjuagada con
: acetato de etilo (100 mL). La capa orgÆnica fueconcentrada para dar metil ester del Æcido 2-benciloxi-5-acetilbenz6ico como n sOlid (100% de rendimiento).

(b) Metil ester del Æcido2-benci lox!-5-(2-bromoacetil)benzóico

El producto del paso (a) (10.0 g, 35.2 mmol) se disolviO en cloroformo
(250 mL) en un frasco de 500 mL bajo una atmOsfera de nitrOgeno. Se
agregO bromo (1.63 mL, 31.7 mmol) disuelto en cloroformo (50 mL) usando un embudo de goteo durante 30 mm. La mezcla de reacciOn se agitO por 2.5 h y luego se concentrO para dar un sOlido. El sOlido se disolviO en tolueno (150 mL) con un P0CC de calor moderado, seguido por la adición de etil Øter (150 mL) para producir el compuesto del titulo como un sOlido cristalino (55% de rendimiento).

Preparación 48
Metill ester del Æcido 5-[2-(bencil-(9-[4-(3-bifenil-2-ilureido)p
il]nonil} amino)acetil]-2-benciloxibenz6ico

Se agregO el producto de Ia Preparación 47 (371 mg, 1.00 mmol) a
una soluciOn del producto de la PreparaciOn 46 (448 mg, 0.85 mmol) en sulfóxido de dimetilo (4.5 mL) seguido de la adición de carbonato de potaslo (234 mg, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se agitO a 40°C por 6 h, tiempo al cual no se observO mÆs el producto de la Preparación 46 mediante el anÆlisis de HPLC. La mezcla de reacciôn fue enfirada hasta temperatura ambiente, y fue fliltrada, y luego diluida con etanol (4 mL). Se aæadiO borohidruro de sodio (63 mg, 1.7 mmol) a la mezcla de reacciOn, y la reacción se agitO a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacciOn se neutralizO con cloruro de amonio 0.5 M (5 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas organicas combinadas fueron lavadas con bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y luego con salmuera (5 mL). La capa orgÆnica fue secadasobre sulfato de magnesio y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla sobre gel de sulice(3% de metanol en cloroformo) para dar el compuesto del

tItu 10.

Preparación 49
1-[1 -(9-{Bencil-[2-(4-benciloxi-3-hidroximetilfenil)-2-hidroxietil]amino}nonil)piperidin-4-il]-3-bifeflil-2-ilUrea

Una soluciOn del producto de la Preparaciôn 48 (163 mg, 0.20 mmol)
en tetrahidrofurano (1.00 mL) se enfriO hasta 0°C. Se agregO por gotas hidruro de Iitio aluminio (1.0 M en THF; 0.50 mL, 0.50 mmol) a la mezcla. DespuØs de I h, la mezcla de reacciOn fue neutralizada con agua (1 mL) y diluida con acetato de etilo (2 mL). La capa orgÆnica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, y los extractos orgÆnicos fueron combinados y concentrados para dar el compuesto del titulo.

127 /7

Ejemplo 13
Diclorhidrato de I -Bifenil-2-iI-3-(1 -{9-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]nonhl}piperidin-4-il)urea

Una soluciOn del producto de la PreparaciOn 49 (130 mg, 0.16 mmol)
en isopropanol (0.80 ml) se enriqueció con nitrOgeno por diez minutos y luego se agregO paladio (10 %p (base seGa) sobre carbon activado (60 mg). El frasco de reacciOn fue purgado con nitrOgeno y luego un batOn Ileno de hidrOgeno fue pegado al frasco, y la mezcla de reacciOn se agitó bajo una atmOsfera de hidrOgeno. DespuØs de 72 h, Ia mezcla de reacción fue filtrada y concentrada, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. La sal del Æcido ditrifluoroacØtico del compuesto del tItulo se disolviO en Æcido clorhIdrico I N (5 mL) y se liofilizó para producir el compuesto del tItulo como su sal de clorhidrato.

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

Una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 13 (1.46 g, 3
mmol) y I,3-ciclohexanobis(metilamina) (426 mg, 3 mmol) en DMSO (3 mL)
: se calentO a 100°C por 6 h. La mezcla de reacciOn se dejó enfriar y fue entonces diluida con diclorometano (20 mL), y se lavO con soluciOn de
bicarbonato de sodlo acuoso saturado (10 mL). La capa organica fue secada
(MgSO4) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue
purificado mediante cromatografla flash (10% de MeOH/DCM y 0.5% de
NH40H) para dar el compuesto del tItulo como un sOlido (775 mg, 50% de rendimiento). MS mlz: [M+H1 calc para C32H47N303Si 550.3; encontrado

550.6.

Preparación 51
I -{2-((3-([(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-I,2-dihidro-quinolin-5-iI)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etilaminolmetil}- ciclohexilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

128 :

A una soluciOn agitada del producto de la Preparaciôn 50 (552 mg, 1.
01 mmol), el producto de la Preparación 20 (309 mg, 0.84 mmol) y HATU
(384 mg, 1.01 mmol) en DMF (1.68 mL) se le agregO DIPEA (190 tL, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se agitO a 50°C durante la noche y luego el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo resultante se disolviO
en diclorometano (20 mL) y se Iavó con soluciOn de bicarbonato de sodio
acuoso saturado (10 mL). La fase orgÆnica fue secada(sulfato de magnesio)
y el solvente fue removido a presion reducida. El producto crudo fue
purificado mediante cromatografla flash (5-10% de MeOH/DCM) para dar el
compuesto del tItulo como un sOlido (267 mg, 36% de rendimiento). LCMS
* (10-70) Rt= 5.04. MS mlz: [M+H1 calc para C53H69N5O6S1 900.5; encontrado
900.6.

Preparación 52
I -(2-[(3-{((R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilaminojmetil}ciclohexilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-iI ester
del Æcidobifenil-2-111carbÆmico

A una soluciôn agitada del producto de la Preparación 51 (267 mg,
0.30 mmol) en diclorometano (3 mL) se el agrego trihidrofluoruro de trietilamina (98 1L, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitô por 10 h y

4t bicarbonato

fue diluida con diclorometano (10 mL) y lavada con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase organica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo como un sOlido (236 mg, 100% de rendimiento). MS m/z: [M+H1 caic para C47H55N506 786.4; encontrado 786.5.

Ejemplo 14
I -{2-[(3-{((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-ciclohexilmetil)carbamoiljmetil}-piperidifl-4-iI ester del Æcidobifenil-2-111carbÆmico

Se agrego paladio (10 %p (base seca) sobre carbon activado) (120
mg) a una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 52 (236 mg, 0.30 mmol) en etanol (3 mL). La mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno y se agitO durante la noche. La mezcla de reacciOn fue

129

entonces filtrada y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo curdo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo (27 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) Rt = 2.76. MS m!z: [M+H1 calc
para C40H49N506 696.4; encontrado 696.6.

Preparación 53
1-(2-[((l R,3S)-3-Aminociclopentanocarbonil)amino]-etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 39 (318 mg,
’ 0.94 mmol), Æcido (1R,3S)-3-ter-butoxicarbonilaminociclopentanocarboxIlico (258 mg, 1.1 mmol) y HATU (428 mg, 1.1 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó
DIPEA (245 L, 1.09 mmol). La mezcla do reacciOn se agitó a temperatura
ambiente durante la noche y luego el solvente fue removido a presiOn
reducida. El residuo resultante se disolviO en diclorometano (20 mL) y se
lavO con soluciOn de bicarbonato do sodlo acuoso saturado (10 mL). La capa
orgÆnica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a
presiOn reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografla
flash (5-10% de MeOH/DCM) y luego so disolvió en una mezcla de Æcido trifluoroacØtico/DCM (1 mLJ5 mL) y se agito a temperatura ambiente por 1h.
El solvente fue removido a presión reducida. El residuo se disolviO en
. , diclorometano (20 mL) y se lavO con hidróxido do sodlo IM (10 mL), se secô (sulfato de magnesio) y el solvente se redujo para dar el compuesto del tItulo
(167 mg, 39% de rendimiento).

Preparación 54
1-[2-(((l R,3S)-3-[(R)-2-(8-benci lox!-2-oxo-1,2-d1hidroquinolin-54I)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etilamino]- ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-11 ester del Æcido bifenil-2-1$carbÆmico

Una solución agitada del producto do la Preparación 53 (167 mg, 0.38 mmol) y el producto de la Preparación 13 (92 mg, 0.19 mmol) en DMSO (0.38 mL) se calentO a 90°C por 5 h. La soluciOn fue enfriada y diluida con acetato de etilo (10 mL) y luego lavada corn bicarbonato de sodlo acuoso saturado (5 mL). La fase organica fue secada (sulfato do magnesio) y el

130

solvente fue removido a presiOn reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografla flash (5-10% de MeOH/DCM) para producir el compuesto del tItulo (343 mg, 100% de rendimiento). LCMS (10-70) Rt = 4.97. MS mlz: [M+H1 caic para C50H63N506Si 858.5; encontrado 858.8.

Preparación 55
1-[2-(((l R,3S)-3-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]ciclopentanocarbonhl}amino)etilj-piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la Preparación 54 (343 mg, 0.4 mmol) en THF (2 mL) se le agregO trihidrofluoruro de trietilamina (130 tl-, 0.8 mmol). La mezcla de reacción so agitO por 10 h y luego se diluyO con EtOAc (10 mL). La mezcla de reacciOn se lavO con soluciOn de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml-) y luego la fase organica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del tItulo como un sOlido (298 mg, 100% de rendimiento). HPLC (10-70) Rt = 2.8. MS mlz: [M+H1 caic para CH49N506 744.4; encontrado

744.4.

Ejemplo 15
" 1-[2-(((lR,3S)-3-[(R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-iI)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]- piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico,Ditrifluoroacetato

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 55 (236 mg, 0.40 mmol) en etanol (3 mL) se le agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbOn activado (120 mg). La mezcla de reacción se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno y se agitO durante la noche. La mezcla de reacciOn fue filtrada y el solvent fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo (3 mg, sal de TFA 2). HPLC (5-75) Rt= 2.18. MS mlz: [M+H1 caic para C371-145N506 656.3; encontrado 656.2.

131

Preparación 56
4-(ter-Butoxicarbonitaminometil)-2-clorofenilamina

Una soluciOn agitada de 4-aminometil-2-clorofenilamina (940 mg, 6 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (1.44 g, 6.6 mmol) en diclorometano (30 ml-) se agitO a temperatura ambiente por 4 h, tiempo el cual se determinO que la reacciOn estaba completa, mediante LCMS. La mezcla de reacciOn fue entonces lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml-) y la capa organica fue secada sobre sulfato de sodio y el solvente fue removido a presiOn reducida. El sOlido naranja resultante fue recristalizado de acetato de

etilo

para dar el intermediario del tItulo como un sOlid blanco (-100% de rendimiento).

Preparación 57
N-[4-(ter-Butoxicarbonilaminometil)-2-clorofenil]acri[amida

A una solución agitada del producto de la PreparaciOn 56 (1.54 g, 6.0 mmol) en una mezcla de dietil Øter (35 ml-) e hidrOxido de sodio I M (35 ml-) se le agregO por gotas cloruro de acriloilo (687 L, 8.45 mmol). DespuØs de I h, Ia capa organica fue separada, secada (Na2SO4), y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el intermediario del tItulo como un sOlido blanco (1.8 g, 96% de rendimiento).

Preparación 58
I -(2-(4-(ter-Butoxicarbonilaminometil)-2-clorofenilcarbamoil)etil]piperidin-4-iI ester del Æcido bifenhl-2-

ilcarbÆmico

Una solución del producto de la PreparaciOn 8 (1.04 g, 3.5 mmol) y el producto de la Preparaciôn 57 (1.19 g, 3.85 mmol) en una mezcla de diclorometano y metanol (12 mL, 1:1) se calentO a 60°C por 12 h. La mezcla de reacciOn se dejó enfriar y el solvente fue removido a presion reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografla de columna (5-10% do MeOH/DCM) para dar el intermediario del tItulo como un sOlido blanco (2.00 g, 94% de rendimiento).

132

Preparación 59
I -[2-(4-Aminometil-2-clorofenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il ester del ªcido bifenil-2-ilcarbÆmico

Una soluciOn del producto de la PreparaciOn 58 (2.00 g, 3.3 mmol) se agitO en diclorometano (24 mL) y TFA (8 mL) por I h, y luego el solvente fue removido a presiôn reducida. La mezcla de reacciOn cruda se disolviO en diclorometano (30 mL) y se Iavó con hidróxido de sodio I M (2 x 30 mL). La capa organica fue secada (Na2SO4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el intermediario del tItulo como un sôlido blanco oleoso (1.46 g, 88% de rendimiento).

Preparación 60
I -[2-(4-{[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)etilaminjmetil}-2-clorofenilcarbamoil)-etil]piperidifl-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 59 (1.41 g, 2.79 mmcl) y el producto de la Preparación 13 (680 mg, 1.39 mmol) en DMSO (1.39 mL) se calentO a 900 C por 8 h y luego se enfriO hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacciOn se diluyó con acetato de etilo/cloroformo (20 mL, Ill) y la capa organica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), secada (Na2SO4) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo resultante fue purificado mediante cromatografla de columna (5-10% de MeOH/DCM) para dar el intermediario del titulo como un sOlido blanco (1.12 g, 88% de rendimiento). MS m/z M+H = 914. 9.

Preparación 61
I -[2-(4-([(R)-2-(8-Benciloxi.2-oxo.1,2-d1hidroqu1nol1n-5-i1)-2-hidroxietilaminojmetil}-2-cloro-fen1lcarbamoil)eti1]piperidin-4-11 ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 60 (1.12 g, 1.23 mmol) en diclorometano (12 mL) se le agregO Et3N.3HF (401 L, 0.6mmol). La mezcla de reacciOn se agitO por 10 h y luego se diluyO con diclorometano (10 mL). Esta mezcla se lavó con soluciOn de bicarbonate de sodio acuoso

133

I

saturado (5 mL) y la capa organica se secO (Na2SO4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el intermediario del titulo como un sOhdo blanco (959 mg, 100% de rendimiento). MS mlz M+H =800. 5.

Ejemplo 16
I -[2-(2-Cloro-4-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}feni(carbamoil)etil]piperidin-4-il ester del ªcido bifenH-2-ilcarb6mico Ditrifluoroacetato

A una soluciOn agitada del producto de la PreparaciOn 61(959mg, 1.2 mmol) en etanol (12 mL) se le agregO Pd/C (290 mg) y la mezcla de reacción se colocô bajo una atmOsfera de hidrogeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacciOn fue entonces filtrada y el solvente removido a presion reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo (67 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) Rt = 2.76; MS m/z M+H = 710. 6.

Preparación 62
(5-ter-Butoxicarbonilaminopentil)amida del Æcido2-cloroetanosulfônico

A una soluciOn agitada de 5-(ter-butoxicarbonilamino)pentilamina (1.00 g, 4.94 mmol) y trietilamina (689 L g, 4.94 mmol) en diclorometano (22 mL) a 0°C se le agregO cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (470 iL, 4.50 mmol). La mezcla de reacciOn se agitô por 2 h a temperatura ambiente y luego se IavO con soluciOn de bicarbonato do sodio acuoso saturado (15 mL). La capa orgÆnica fue secada (Na2SO4) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (100% de rendimiento), que so usó en el siguiente paso sin purificaciOn adicional.

Preparación 63
I -[2-(5-ter-Butoxicarbonilam1nopentilsulfamoil)-etil]piperidin-4-11 ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Una solución del producto de la Preparación 8 (1. 33 g, 3.5 mmol) y el producto de la PreparaciOn 62 (1.62 g, 4.94 mmol) en diclorometano y metanol (22 mL,1:1) se calentO a 60°C por 5 h. La mezcla de reacciOn se

134

dejO enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente fue removido a presiôn reducida. El residuo crudo se disolviô en diclorometano (20 mL) y se lavó con soluciOn de bicarbonato de sodlo acuoso saturado (10 mL). La capa organica fue entonces secada (Na2SO4) y el solvente fue removido a presion reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografla de columna (5-10% de MeOH/DCM) para dar el intermediario del tItulo como un sólido blanco (1.6 g, 55%). MS m!z M+H 589.6.

Preparación 64
I -[2-(5-Aminopentilsulfamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-4llcarhimico

Una solución del producto de la Preparación 63 (1.6 g, 2.72 mmol) se agitO en diclorometano (21 mL) y TFA (7 mL) por I h y luego el solvente fue removido a presion reducida. La mezcla de reacciOn cruda se disolvió en diclorometano (30 mL) y se Iavó con hidrOxido de sodlo I M (2 x 30 mL). La
capa organica fue secada (Na2SO4) y el solvente fue entonces removido a
presiOn reducida para dar el intermediario del titulo como un sólido blanco
(1.19 g, 90% de rendimiento).

Preparación 65
I -(2-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(ter-

4t butildimetilsilaniloxi)etilamino]pentilsulfamoil}etil)piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Una solución agitada del producto de la PreparaciOn 64 (917 mg, 1.88
mmol) y el producto de la Preparación 13 (460 mg, 0.94 mmol) en DMSO
(0.92 mL) se calentO a 90°C por 8 h y entonces se enfrió hasta temperatura
ambiente. La mezcla de reacción se diluyO con acetato de etilo/cloroformo
(20 mL, 1/1) y la capa organica se Iavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), se secO (Na2SO4) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo resultante fue purificado mediante cromatografla de columna (3-6% de MeOH/DCM) para dar el intermediario del tItulo como un sólido blanco (500 mg, 60% de rendimiento). MS mlz M+H = 896.9.

135

Preparación 66
I -(2-{5-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]pentilsulfamoil}etil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A una solución agitada del producto de la Preparación 65 (500 mg,
0.56 mmol) en diclorometano (5.6 mL) se le agregó trihidrofluoruro de
trietilamina (183 p.L, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agito por 10 h y
se agregO diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se IavO con soluciOn
de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La capa organica fue

0 secada (Na2SO4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el

intermediario del titulo como un solid amarillo (437 mg, 100% de
rendimiento. MS mlz M+H= 782.8.

Ejemplo 17
I -(2-{5-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilsulfamoil}etil)piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmicoDitrifluoroacetato

A una solución agitada del producto de la PreparaciOn 66 (437 mg,
0.56 mmol) en etanol/metanol (5.6 mL,1/1) se le agregO Pd/C (131 mg), y la

j

mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno y se agitO durante la noche. La mezcla de reacciOn fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo como la sal del Æcido ditrifluoroacØtico (71 mg). HPLC (10-70) Rt= 2.59; MS m/z M+H= 692.6.

Preparación 67
I -{2-[(4-Formilbencenosulfonil)metilamino]-etil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciôn agitada del producto de la PreparaciOn 26 (350 mg, I mmol) y trietilamina (167 pL, 1.2 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregO cloruro de 4-formilbencenosulfonilo (225 mg, 1.1mmol). DespuØs de I h a temperatura ambiente, la reacciOn estaba completa mediante MS, y la mezcla de reacciOn fue entonces lavada con soluciOn de bicarbonato de

sodio acuoso saturado (5 mL). La capa orgÆnica fue entonces secE (Na2SO4) y el solvente fue removido a presiOn reducida para dar intermediario del titulo (323 mg, 62% de rendimiento). MS m/z M+H 522.4.

Preparación 68
I -(2-((4-{((R)-2-(ter-butildimetilsilanhloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilaminojmetil}bencenosulfonil)-metilamino]etil}
piperidin-4-11 ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Se agitO una solución de 5-[(R)-2-amino-1 -(ter-
, butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona (293 mg, 0.74 mmol) y el . producto de la PreparaciOn 67 en diclorometano y metanol (6.2 mL, Ill) a temperatura ambiente durante I h y posteriormente se adicionO triacetoxiborohidruro de sodio (394 mg, 1.86 mmol). La mezcla de reacciOn
se agitO durante 4 h tiempo al cabo del cual se determinO que la reacciOn era
completa par medio de MS. La mezcla de reacciOn posteriormente se
acidificO con Æcido clorhIdrico concentrado y se removiO el solvente a
presiOn reducida para proporcionar el compuesto del tItulo, el cual se utilizO en el siguiente paso sin purificación adicional. MS m/z M+H+= 840.8.

Ejemplo 18
1-(2-[(4-1 [(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il) etilamino]metil}bencenosulfonil)metilamino]etil}-piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmicoditrifluoroacetato

Una soluciôn agitada del producto de la Preparación 68 (520 mg, 0.62 mmol) en Æcido clorhidrico IM (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) se calentO a 60 °C durante 8 h. La mezcla de reacciOn se enfriO hasta temperatura ambiente y se removiO el solvente baja presiOn reducida. El residuo crudo se purificO par medio de HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo coma la sal del Æcido ditrifluoroacØtico (220 mg). HPLC (10-70) Rt = 2.77; MS m/z M+H = 726.7.

Preparación 69
Clorhidrato de (3-aminometilfenil)metanol

137

(a) (3-ter-Butoxicarbonilmet!lfenil)metanol

Se adicionO sulfuro de dimetil borano (2.05 mL, 21.6 mmol) a una solución de Æcido 3-(ter-butoxicarbonhlaminometil) benzoIco (1.81 g, 7.20 mmol) en tetrahidrofurano (24 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacciOn se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y las capas se separaron. La capa organica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magneslo y se concentró para dar el compuesto del tItulo como un aceite amarillo (1.71 g).

4 (b) Clorhidrato de (3-aminometilfenil)metanol

Se adicionO al producto del paso (a) (1.71 g, 7.2 mmol) una solución
de Æcido clorhIdrico 4 M en dioxano(9 mL, 36 mmol) y la mezcla resultante
se agitO a temperatura ambiente durante I h. La mezcla de reacción se
concentrO posteriormente y el residuo se diluyO con dietil Øter (50 mL) y se
filtrO para proporcionar el compuesto del tItulo como un sólido blanco
(1.09g).

Preparación 70

I -{2-[3-(3-hidroximetilbencil)ureido]etil}piperidin-4-iI ester del Æcido it bifenil-2-111carbÆmico
Una soluciOn 0.2 M del producto de la PreparaciOn 35 (760 mg, 2.24
mmol) en NN-dimetilformamida se adicionO gota a gota a una soluciôn de 1,1’-carbonildiimidazol (364 mg, 2.24 mmol) y diisopropiletilamina (0.31 mL,
2.24 mmol) en NN-dimetilformamida (11 mL) y la mezcla resultante se agitO
a temperatura ambiente durante 2 h. Se aæadierondiisopropiletilamina (0.31
mL, 2.24 mmol) y el producto de la PreparaciOn 69 (578 mg, 3.4 mmol) y esta mezcla se agitO a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentrO posteriormente hasta sequedad y el residuo so diluyO con diclorometano (20 mL) y esta soluciôn se lavO con bicarbonato de sodio saturado (2x), cloruro de sodio saturado, se secO sobre sulfato de magnesio, y se concentró para proporcionar el compuesto del titulo (1.12 g). LCMS (2-
90) Rt = 4.01 mm.; MS m/z Mi-H = 503.5.

138

Preparaciôn 71
I -{2-[3-(3-formilbencil)ureido]etil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

Una soluciOn del producto de la PreparaciOn 70 (1.12 g, 2.23 mmol)
en diclorometano (11.1 mL) se enfriO hasta 0 °C y se adicionaron diisopropiletilamina (1.17 mL, 6.70 mmol) y dimetil sulfOxido (0.949 mL, 13.4 mmol). DespuØs de aproximadamente 10 minutos, se adicionó complejo de piridina triOxido de azufre (1.06 g, 6.70 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacciôn se extinguió posteriormente con agua (15 mL) y la capa organica se IavO con agua frIa (3x), se secO sabre sulfato de magnesia y se concentrO para proporcionar el compuesto del titulo como un rizo amarillo (609 mg). LCMS (2-90) Rt = 4.13 mm; MS m/z M+H = 501.3.

Preparación 72
I -{2-(3-(3-{[(R)-2-(ter-butildimetiIsiIaniIoxi)-2(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}bencil)ureido]etil}-piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Se adicionó 5-[(R)-2-amino-1-(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-
’ 1 H-quinolin-2-ona (575 mg, 1.40 mmol) a una soluciOn del producto de la PreparaciOn 71 (609 mg, 1.2 mmol) y diisopropilamina (0.25 mL, 1.40 mmol)
en diclorometano (6 mL) y la mezcla resultante se agitO a temperatura
ambiente durante 45 mm. Se adicionO posteriormente triacetoxiborohidruro
de sodio (385 mg, 1.80 mmol) y esta mezcla se agito a temperatura
ambiente durante 12 h. La reacciOn se extinguio posteriormente con Æcido
clorhIdrico acuoso al 10% (5 mL) y las capas se separaron. La capa orgÆnica se lavO con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secO sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del tItulo (1.1 g). HPLC (10-70) Rt = 3.55 mm; MS mlz M+H=819. 7.

Ejemplo 19
I -{2-(3-(3-([(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}bencil)ureido]etil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-i!carbªmico ditrifluoroacetato

139

Se adicionO trihidrofluoruro de trietilamina (2.4 mL, 13.6 mmol) a una solución del producto de la preparación 72 (1.1 g, 1.36 mmol) en diclorometano (2 mL) y la mezcla resultante se agitô a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente bajo vaclo hasta sequedad y el residuo se disolvió en un mezcla de agua y acetonitrilo 1:1 con TFA 0.1 % y esta mezcla se purificO por medio de HPLC (5-35 durante 60 mm) para proporcionar el compuesto del tItulo como la sal ditrifluroacetato (296 mg, 99% pureza). MS mlz M+H = 705.6.

Preparación 73

It

I -[(E)-3- (4-nitrofenil)alil]piperidin-4-1I ester del Æcidobifenil-2-

u car amuco

El producto de la preparación 8 (2.96 g, 0.01 mol) y p-nitrocinamaldehIdo (1.77 g, 0.01 mol) se agitaron en 50 mL de diclorometano durante 2 h. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (6.33 g, 0.03 mol) y la mezcla resultante se agitO durante 2 h. La reacciOn se extinguiO posteriormente con 10 mL de agua y esta mezcla se diluyó con diclorometano (100 mL). La capa organica se lavO con bicarbonato de sodio saturado (2x), salmuera, se secO sobre Na2SO4, se filtrO y se concentrO para proporcionar el compuesto del tItulo como una espuma amarilla (3.8 g, 80% . , de rendimiento).

Preparación 74
I -[3-(4-aminofenil)propil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

El producto de la preparaciOn 73 (2.5 g, 5.4 mmol) se disolviO en 100
mL de etanol y la solución resultante se purgO con nitrógeno durante 30 mm. Se adicionO posteriormente paladlo sobre carbon (2. 5g; 50% pIp agua; 10% Pd; 1.1 mmol Pd) mientras se desgasificó con nitrOgeno. Esta mezcla se colocO posteriormente bajo hidrOgeno (50 psi) hasta que no se consumió mÆs hidrOgeno (-30 minutos). La mezcla se purgo entonces con nitrOgeno, se filtrO a travØs de Celita y se concentrO. El residuo se disolviO en acetato de etilo y esta mezcla se lavO con bicarbonato de sodio saturado (2x),

140 *C

salmuera, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentrO para proporcionar el compuesto del tItulo (2.08 g, 90% de rendimiento). MS mlz M+H = 430. 5.

Preparación 75
I -{3-[4-(4-{2-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-I,2-dihidro-quinohn-5-il)-2-(ter-butildimetilsilanhloxi)etilamino]etil}fenilamino)-feniljpropil}piperidifl-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A un frasco de fondo redondo de 25 mL se adicionó el producto de la preparaciOn 74 (400 mg, 0.8 mmol); 8-benciloxi-5-[(R)-2-[2-(4-bromofenil) etilamino]-1 -(ter-butild imetilsilaniloxi)etil]-1 H-quinolin-2-ona (769 mg, 1.2 mmol); tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (73 mg, 0.08 mmol, 20% Pd); y 2-(diciclohexilfosfino)bifenil (84 mg, 0.24 mmol). Esta mezcla se purgO con nitrOgeno y posteriormente se adicionô tolueno seco, desgasificado (8 mL, 0.1 M) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 30 mm. Se adicionó posteriormente ter-butóxido de sodio (382 mg, 4.0 mmol), y la temperatura
se elevO hasta 95 00 durante 4 h, tiempo al cabo del cual la LCMS mostrO el
consumo completo del producto de la preparaciOn 74 y un gran pico de
producto (Mi-H = 956.7). La mezcla de reacciOn se enfriO posteriormente
hasta temperatura ambiente y se diluyô con acetato de etilo. Esta mezcla se
IavO con bicarbonato de sodio saturado (2x), salmuera, se secO (Na2SO4), se
It filtró y se concentrO para proporcionar el compuesto del tItulo (1.5g), el cual se utilizO sin purificaciOn adicional.

Preparación 76
I -{3-[4-(4-{2-[(R)-2-(8-benciloxi-2-oxo-I,2-dihidro-quinolin-5-iI)-2-hidroxietilaminojetil}fenilamino)fenil]propil}piperidifl-4-iI ester del Æcido

bifenil-2-ilcarbÆmico

El producto de la preparaciOn 75 se disolvió en diclorometano (10 mL)
se adicionó y trihidrofluoruro de trietilamina (10 eq.). La mezcla do reacción se agitO durante la noche y se diluyO posteriormente con diclorometano y la capa organica se IavO con bicarbonato de sodio saturado (2x), salmuera, so secó (Na2SO4), so filtró y so concentrO para proporcionar 1.3 g del producto crudo. Este material se purificó por medio cromatografla do gel de sulice (DCM, incrementalmente hasta 50% metanol) para proporcionar el

141

compuesto del tItulo (300 mg, aproximadamente 75% de pureza), el cual se utilizO sin purificacion adicional.

Ejemplo 20
I -{3-(4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-111carbÆmicoditrifluoroacetato

El producto de la preparaciOn 76 (300 mg) se disolvió en 10 mL de etanol y esta mezcla se purgó con nitrOgeno durante 15 minutos. Se adicionó paladio sobre carbOn (10% Pd, 50% pIp agua, 0.2 eq. Pd) mientras se desgasificaba. La mezcla resultante se colocO entonces bajo I atm. de hidrOgeno durante 2 h, tiempo at cabo del cual la reacciOn se completO mediante LCMS. La soluciOn se purgo posteriormente con nitrOgeno durante 15 min y entonces se filtrO a travØs de Celita y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de HPLC prep para conseguir el compuesto del tItulo como la sal ditrifluoroacetato (59 mg, > 95% de pureza). MS mlz

M+H = 752.8.

Preparación 77
I -[2-fluoro-3-(4-hidroximetilpiperidin-1 -ilmetil)-bencil]piperidin-4-il ester ’ del Æcidobifenil-2-111carbÆmico

Se suspendieron el producto de la preparaciOn 8 (500 mg, 1.69 mmol), 2,6-bis(bromometil)-1-fluorobenceno (476 mg, 1.69 mmol), piperidin-4-ilmetanol (195 mg, 1.69 mmol) y carbonato de potasio (466 mg, 3.37 mmol) en acetonitrilo (5 ml-) y se agitO a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacciOn se concentrO posteriormente y el residuo se disolviO en diclorometano/agua. Las capas se separaron y Ia capa orgÆnica se Iavó con agua (2 x), salmuera, se secO (MgSO4) y se concentrO. El material crudo se purificO por medio de cromatografia en columna de gel de sIlice eluyendo con 3% metanol/cloroformo para dar el compuesto del titulo como una espuma blanca (282 mg). MS m/z M+H = 532.3.

142

Preparación 78
I -[2-fluoro-3-(4-formilpiperidin-1 -ilmetil)bencil]-piperidin-4-il ester del acido bifenil-2-ilcarbÆmico

El producto do la Preparaciôn 77 (282 mg, 0.53 mmol) so disolvió en diclorometano y a esta mezcla se adicionó diisopropiletilamina (280 p.L, 1.6 mmol) y sulfOxido do dimetilo (115 p.L, 1.6 mmol). La mezcla do reacción so onfriO hasta -15 °C bajo nitrOgono y se adicionô complojo de piridina triOxido do azufro (255 mg, 1.6 mmol) y la mezcla resultante so agitO durante 40 mm. La roacciOn se oxtinguiO posteriormente con agua y las capas so separaron. La capa organica se lavO con NaH2PO4 acuoso (IM x 3), salmuera, se secó (MgSO4) y so concontrO para proporcionar el compuesto del tItulo como una ospuma (253 mg). MS m/z M+H = 530. 4.

Ejemplo 21
I -[2-fluoro-3-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilaminojmetil}piperidin-I -ilmetil)bencil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmicoditrifluoroacetato

El producto do Ia Preparación 78 (253 mg, 0.48 mmol) so disolviO en
una mezcla 1:1 do dicloromotano y metanol (6 mL) y a esta mezcla so
, adicionó acetato do 5-[(R)-2-amino-1 -(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-IH-quinolin-2-ona (228 mg, 0.58 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (317
mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacciOn so agitO bajo nitrogono a temporatura
ambiente durante 18 h y se concentrO posteriormente. El residuo so disolviO
en una mezcla 2:3 do acetonitrilo y Æcido clorhIdnco 6 N acuoso, y esta
mezcla so calontO a 55 °C durante 4 horas. La mezcla de roacción se
concentrO posteriormente y el residuo so disolviO on agua/acetonitrilo/Æcido trifluoracØtico (1:1:0.005) y so puriflcO por medio do cromatografla en columna do fase roversa para producir el compuesto del titulo como un sólido blanco (175 mg). MS m/z M+H = 734.5.

Preparación 79
2-[4-(3-bromopropoxi)fenil]etanol

143

A una soluciOn de 4-hidroxifenetil alcohol (4.37 g,31. 0 mmol) y carbonato de potasio (6.55 g, 47.0 mmol) en acetonitrilo (62.0 mL) se adicionO 1,3 dibromopropano (31.0 mL, 316 mmol). La mezcla de reacciOn se calentO hasta 70 °C durante 12 horas y posteriormente se enfriO hasta temperatura ambiente, se filtrO y se concentró bajo vacto. El aceite resultante se purificO por medio de cromatografla de gel de sIlice utilizando una mezcla de hexanos y acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del tItulo (6.21 g) como un sOlido blanco.

Preparación 80
I-{3-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]propil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn del producto de la preparación 79 (1.11 g, 4.30 mmol)
y diisopropiletilamina (0.90 mL, 5.10 mmol) en acetonitrilo (21.5 mL) se adicionO el producto de la preparacion 8 (1.27 g, 4.30 mmol) y la mezcla resultante se agitO a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacciOn se diluyO posteriormente con diclorometano (20 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 mL), cloruro de sodio saturado (25 mL), se secO sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del tItulo (1.98 g, 85% de pureza). MS m/z Mi-H = 475.5.

Preparación 81
I -{3-[4-(2-oxoetil)fenoxi]propil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-

ilcarbÆmico

Una soluciOn del producto de Ia preparación 80 (723 mg, 1.53 mmol) y diclorometano (75 mL) se enfriO hasta aproximadamente 5°C y se adicionaron diisopropiletilamina (798 mL, 4.58 mmol) y sulfóxido de dimetilo (649 mL, 9.15 mmol). Posteriormente se aæadiO piridina trióxido de azufre (728 mg, 4.58 mmol) y la mezcla resultante se agitO a 5 °C durante 45 mm. La mezcla de reacciôn so diluyO entonces con diclorometano (20 mL) y se lavO con bicarbonato de sodio saturado (25 mL), cloruro de sodio saturado (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentrO para proporcionar el compuesto del titulo (604 mg). MS m/z M+H = 473. 4.

Preparaciôn 82
I -[3-(4-{2-[(R)-2-(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-ox dihidroquinolin-5-il)etilaminojetil}-fenoxi)propil]piperidin-4 Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

El producto de la preparaciOn 81 (604 mg, 1.28 mmol) se disolviO en
metanol (6.4 mL) y se adicionaron 5-[(R)-2-amino-1-(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona (605 mg, 1.53 mmol) y diisopropiletilamina (0.27 mL, 1.53 mmol). Posteriormente se aæadiô
: triacetoxiborohidruro de sodio (405 mg,1. 91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacciOn se
concentrO posteriormente hasta sequedad y el residuo se diluyO con acetato
de etilo (20 mL) y esta solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado
(25 mL), cloruro de sodio saturado (25 mL), se secó sobre sulfato de
magnesia y se concentrO para dar el compuesto del tItulo (704 mg). MS m/z
Mi-H = 791. 8.

Ejemplo 22
I -[3-(4-{2-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin-5-iJ)etilamino]etil}fenoxi)propil]piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-11carbÆmicoditrifluoroacetato

I Se adiciono trihidrofluoruro de trietilamina (1.5 mL, 8.87 mmol) a una
solución del producto de la preparaciOn 82 (702 mg, 0.89 mmol) en diclorometano (4.5 mL) y la mezcla resultante se agito a temperatura
ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró posteriormente al vaclo y se
purificO por medio de HPLC (2-35 durante 90 mm) para dar el compuesto del
tItulo (92 mg) como un polvo blanco. MS mlz M+H = 677.4.

Preparación 83
4-Yodofenilacetato de metilo

A una solución agitada de âcido 4-yodofenilacØtico (5.0 g, 19.1 mmol)
en MeOH (200 mL) se adicionó Æcidoclorhidrico 4N en dioxano (10 mL). La mezcla de reacciOn se agito durante 24 h a temperatura ambiente y posteriormente se removiO el solvente a presiOn reducida para dar el

145 (L)

compuesto del tItulo (5. 17 g, 98% de rendimiento), el cual se utilizO sin purificaciOn adicional.

Preparación 84
[4-(4-hidroxibut-1 -inil)fenil]acetato de metilo

A una soluciôn agitada del producto de la preparacion 83 (4.5 g, 16.3 mmol) en dietilamina (100 mL) se adicionO but-3-in-1-oI (1.9 mL, 32.6 mmol), Pd(PPh3)2Cl2 (500 mg,1. 63 mmol) y Cul (154 mg, 0. 815 mmol) y la mezcla resultante so agitO durante 17 h a temperatura ambiente. El solvente se removiO posteriormente a presiOn reducida y el residuo se disolviO en dietil Øter (200 mL) y esta soluciOn se filtrO para remover las sales. El solvente se removiO posteriormente a presiOn reducida y el producto crudo se purificO por medlo de cromatografla de gel de silice (60 % EtOAc/Hexano) para
producir el intermediario del tItulo (3.03 g, 91 % de rendimiento).

Preparación 85
[4-(4-hidroxibut!l)fenil]acetato de metilo

Una soluciOn agitada del producto de la preparaciOn 84 (2.8 g, 12.8
mmol) en metanol (50 mL) se enriquecio con nitrOgeno y posteriormente se
, adicionO paladio sabre carbOn 10% (400 mg, 20% wt/wt). El frasco de reacciOn se colocO posteriormente alternativamente bajo vaclo y se
enriqueciO con hidrOgeno por ciclos y se agitó posteriormente bajo hidrogeno
durante 14 h. La mezcla de reacciOn se enriqueciO con nitrOgeno y entonces
se filtrô y el solvente se removiô bajo presiôn reducida para dar el
compuesto del tItulo (2.75 g, 97% de rendimiento), el cual se utilizO sin
purificaciOn adicional.

Preparación 86
(4-{4-[4-(bifen11-2-ilcarbamoiloxi)pipendin-1 -il]butil}fenil)acetato de metilo

(a) {4-[4-(toluen-4-sulfoni loxi)but!l]feni l}acetato de metilo

A una solución agitada del producto de la preparaciOn 85 (2.6 g, 12.5 mmol) en THF (100 mL) se adicionO DABCO (2.6 g, 25.0 mmol) y

146

posteriormente cloruro de p-toluenosulfonilo (2.44 g, 13.75mmol). La mezcla de reacciôn se agitO a temperatura ambiente durante 23 h y entonces el solvente se removiO a presion reducida y el residuo se disolviO en diclorometano (200 mL). La capa organica se Iavó posteriormente con agua (2 X 100 mL), Æcido clorhidrico IN (100 mL), soluciOn acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secO (MgSO4), se filtrO y el solvente se removiO a presión reducida para dar el compuesto del tItulo, el cual se utilizO sin purificaciOn adicional.

(b) (4-{4-[4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1 -

iI]butil}fenil)acetato

de metilo

Al producto crudo de la etapa (a) se adicionô DMF (50 mL), diisopropiletilamina (3.0 mL, 17.3 mmol) y el producto de Ia preparación 8 (2.4 g, 8.1 mmol). La mezcla de reacciOn se agito a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se removió el solvente a presión reducida para dar el compuesto del tItulo (3.5 g, 86.3% rendimiento). MS mlz 501.6 (MH), Rf 4. 89 mm (10-70% ACN:H20, HPLC fase reversa).

Preparación 87
I..{4-[4-(2-hidroxietil)fenil]but!l}piperidin-4-iI ester del Æcidobifenhl-2-ilcarb6mico

A una solución agitada del producto de la preparación 86 (2.0 g, 4.0 mmol) en THF (100 mL) se adicionó gota a gota DIBAL (24 mL, 24 mmol, 1.0 M en THF). DespuØs de que se completO la adiciOn, la mezcla de reacción se agitO durante 3 h y posteriormente se extinguiO mediante adición lenta de metanol (hasta que cesO la evolución de gas). La mezcla se agitO posteriormente durante 30 mm. y entonces se aæadieron acetato de etilo (200 mL) e hid rOxido de sodio acuoso I N (200 mL). La capa organica se separO y lavO con soluciOn saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secô (MgSO4), se filtró y el solvente se removiO a presion reducida para dar el compuesto del tItulo (1.3 g, 69% de rendimiento), el cual se utilizO sin purificación adicional. MS m/z 473.4 (MH), Rf 4. 53 mm (10-70% ACN:H20, HPLC fase reversa).

147

Ejemplo 23
I-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2.oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)etiljpiperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la preparacion 87 (500 mg,
1.06 mmol) en diclorometano (25 mL) se adicionó sulfóxido de dimetilo (0.60
mL, 10.6 mmol) y diisopropiletilamina (0.921 mL, 5.3 mmol). La mezcla de
reacción se enfriO posteriormente hasta -10 °C y se adicionO piridina trióxido

Itazufre(842 mg, 5.3 mmol). La mezcla de reacciOn se agitó durante I h y posteriormente se extinguió mediante la adiciOn de agua (100 mL). Esta
mezcla se agitO durante 10 min y entonces la capa organica se removiO y se
IavO con soluciOn saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó
(MgSO4) y posteriormente se filtró.

Al filtrado se le adicionO metanol (25 mL), acetato de 5-[(R)-2-amino-
I -(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona (419 mg, 1.06
mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (468 mg, 2.12 mmol). Esta mezcla se
agitO durante 16 h y posteriormente se condensO y, a la mezcla resultante,
se adicionO una mezcla 1:1 de acetonitrilo y ÆcidoclorhIdrico acuoso 4N (20
mL). Esta mezcla se calentô a 50 °C durante 17 h y posteriormente se

41 removiO el solvente a presiOn reducida. Al residuo se adicionO una mezcla 1:1 de ÆcidoacØtico y agua (8.0 mL) y la mezcla se cromatografiO sobre gel
de silice de fase reversa (gradiente de elución, 10-50%ACN/H20) para
producir el compuesto del titulo (67 mg, 7% de rendimiento durante 3
etapas). MS m/z (MH) 675.5; Rf 3.07 (10-70% ACN:H20, HPLC fase
reversa).

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

A una solución agitada de hidruro de sodio (2.1 g, 53 mmol, 60% en aceite mineral) en THF (200 mL) se adicionó lentamente trietilfosfonoacetato (10 mL, 50 mmol) se observó la evoluciOn de gas HidrOgeno y la reacciOn se agitO hasta que la evoluciOn de gas cesO (aproximadamente 30 mm). A esta mezcla de reacciOn se adicionO 2,5-tiofendicarboxaldehIdo (3 g, 21 mmol) y

148

la mezcla de reacción se agitó durante I h. Se removiô el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolviô en diclorometano (200 mL). La capa orgÆnicase lavO con agua (100 mL), ÆcidoclorhIdrico acuoso IN (100 mL), soluciOn saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó (MgSO4), se
filtrO y el solvente se removió bajo presión reducida para dar el compuesto
del tItulo (5.8 g, 98% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación
adicional.

Preparación 89
3-[5-(2-etoxicarbonhletil)tiofen-2-11] propionato de etilo

SUnasoluciOn agitada del producto de la preparacion 88 (5.8 g, 21 mmol) en metanol (200 mL) se enriquecio con nitrógeno y se adicionO
paladio sobre carbOn 10% (576 mg, 10% pIp). El frasco de reacción se
colocO altemativamente al vaclo y se enriqueció con hidrOgeno durante 3
ciclos y posteriormente la mezcla de reacciOn se agitO bajo hidrOgeno
durante I h. La mezcla se enriqueciO entonces con nitrOgeno, se filtrO y el
solvente se removió a presion reducida para dar el compuesto del tItulo (5.8 g, 99% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificaciOn adicional.

Preparación 90
3- 5-(3-hidroxipropil)tiofen-2-il]propan-1 -ol

A una soluciOn agitada de DIBAL (88 mL, 88 mmol, 1.0 M en ciclohexano) en THF (300 mL) a -78 °C se adicionô gota a gota el producto de la preparaciOn 89 (5.0 g, 17.6 mmol). DespuØs que se completó la adiciOn, la mezcla de reacciOn se calentO hasta temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente se extinguiO mediante la adición lenta de Æcidoclorhidrico acuoso I N (200 mL). Se adicionO diclorometano (400 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (4 x 100 mL) y las capas orgÆnicas combinadas se lavaron con soluciOn saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secO (MgSO4), se filtrO y el solvente se removiO a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (3.0 g, 85% de rendimiento), el cual se utilizO sin purificaciOn adicional.

149

Preparación 91
I -{3-[5-(3-hidroxipropvl)tiofen-2-il]propil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

(a) 3-[5-(3-hidroxipropil)tiofen-2-il]propil ester del Æcido toluen-4-sulf6nico

A una soluciOn agitada del producto de la preparación 90 (423 mg, 2.1 mmol) en THF (20 mL) se adicionO DABCO (420 mg, 4.2 mmol) y posteriormente cloruro de p-toluensulfonilo (442 mg,2. 3 mmol). La mezcla de reacciOn se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y posteriormente se removiO el solvente a presiOn reducida y el residuo se disolviO en diclorometano (200 mL). La capa orgÆnica se IavO con agua (2 x 100 mL), soluciOn saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó (MgSO4), se filtrO y el solvente se removiO a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo, el cual se utilizO sin purificaciOn adicional.

(b) I -{3-[5-(3-hidroxipropil)tiofen-2-il]propil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

Al producto de la etapa (a) se adicionô acetonitrilo (20 mL),

it (626

(0.5 mL, 2.8 mmol) y el producto de la preparación 8
(626 mg, 2.11 mmol). La mezcla de reacciOn se calentO hasta 50 °C durante 20 h y posteriormente se enfriO hasta temperatura ambiente y se removiO el solvente a presiOn reducida. El residuo se purificO por medio de cromatografla de gel de sIlice (5% MeOH/DCM con 0.6% NH3 (ac)) para producir el compuesto del tItulo (450 mg, 44% de rendimiento). MS mlz (MH) 479.6; Rf 4. 5 mm (10-70% ACN:H20, HPLC fase reversa).

Preparación 92
I -[3-(5-{3-[(R)-2-(ter-butildimet!lsHaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1 2-dihidroquinolin-5-11l)etilamino]propil}tiofen-2-iI)propil-piperidin-4-111 ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

A una soluciOn agitada del producto de la preparaciOn 91 (450 mg,
0.94 mmol) en diclorometano (20 mL) se adicionó sulfóxido de dimetilo (0.21

150

mL, 3.7 mmol) y diisopropiletilamina (0.65 mL, 3.7 mmol). Esta mezcla se enfriO hasta 10°C y se adicionó piridina triOxido de azufre (444 mg, 2.8 mmol). La mezcla de reacción se agito durante 3 h y entonces se extinguiO mediante la adiciOn de agua (100 mL). Esta mezcla se agito durante 10 mm y posteriormente la capa orgÆnica se removiO y se lavó con soluciôn saturada acuosa de cloruro de sodlo (100 mL), se secO (MgSO4) y se filtrO.

Al filtrado se le adicionO metanol (20 mL), acetato de 5-[(R)-2-amino-
I -(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona (368 mg, 0.93 mmol) y posteriormente triacetoxiborohidruro de sodio (412 mg, I.86mmol). Esta mezcla se agitó durante 19 h y luego la mezcla se condensO para dar el compuesto del tItulo, el cual se utilizO sin purificación adicional. MS mlz (MH) 795.8; Rf 4.93 mm (10-70% ACN:1-120, HPLC fase reversa).

Ejemplo 24
I -(3-(5-{3-L(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}tiofen-2-il)propil]piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-

2-11carbÆmico

Al producto crudo de la Preparación 92 se adicionO una mezcla 1:1 de acetonitrilo y ÆcidoclorhIdrico acuoso 4 N (25 mL). Esta mezcla se calentO a 50°C durante 17 h y entonces el solvente se removiO posteriormente a presión reducida. Al residuo se adicionó una mezcla 1:1 de ÆcidoacØtico y agua (8.0 mL) y esta mezcla se cromatografiO sobre gel de sIlice de fase reversa (gradiente de eluciOn, 10-50% ACN/1-120) para producir el compuesto del tItulo (135 mg, 16% de rendimiento para 3 etapas). MS mlz (MH) 681.5; 3.03 (10-70% ACN:H20, HPLC fase reversa).

Preparación 93
4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo

A una soluciOn de Æcido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenz6ico (1.008 g,
5.0 mmol) en una mezcla de tolueno (9 mL) y metanol (1 mL) a 0°C se le adicionO (trimetilsilil)diazometano (2.0 M en hexano, 3.0 mL, 6.0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó posteriormente hasta temperatura ambiente y se agitO durante 16 h. El exceso de (trimetilsilil)diazometano se extinguiO mediante la adiciOn de Æcido acØtico hasta que el color amarillo

151

brillante de la mezcla de reacción desapareció. La mezcla se concentrO posteriormente para dar el compuesto del titulo como un sólido blanco color hueso, el cual se utilizó sin purificaciOn adicional.

Preparación 94
4-acriloilamino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo

Al producto crudo de la preparaciôn 93 se adicionô diclorometano (10
mL, 0.5 M) y trietilamina (2.1 mL, 15 mmol). Esta mezcla se enfriO hasta 0°C y se adicionO cloruro de acriloilo (812 p.L, 10 mmol) gota a gota con agitaciOn. DespuØs de 2 h, la reacción se extinguió por medio de la adiciOn de metanol (aproximadamente 2 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitO a temperatura ambiente durante 15 min y posteriormente se concentró vacuo. Se adicionaron diclorometano (30 mL) y agua (30 mL) al residuo y esta mezcla se mezclo Intimamente. Las capas se separaron y la capa
acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). Las capas orgÆnicas se
combinaron, se secO (Na2SO4), se filtró y se removiO el solvente
para dar el compuesto del tItulo como un sólido espumoso marrón, el cual se
utilizO sin purificación adicional.

Preparación 95
’ 4-{3-(4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)piperidin-1 -il]propionilamino}-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo

Al producto crudo de Ia PreparaciOn 94 se le adicionó el producto de
la preparaciOn 8 (1.33 g, 4.5 mmol) y una mezcla de THF (22.5 mL) y
metanol (2.5 mL). Esta mezcla se calentO a 50°C con agitaciOn durante 16 h
y entonces se removiO el solvente El residuo se cromatografio (gel
de silice; EtOAc) para dar el compuesto del tItulo (0.82 g; Rf = 0.4, 29% de rendimiento durante 3 etapas) como un sólido espumoso color hueso. MS mlz 566.4 (M+H, esperado 565.20 para C30H32C1N306).

Preparación 96
I -[2-(2-cloro-4-hidroximetil-5-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-111carbÆmico

152

A una solución del producto de la preparaciOn 95 (0.82 mg, 1.45 mmol) en una mezcla de THF (4.5 mL) y metanol (0.5 mL) a 0°C se le adicionó borohidruro de litio (32 mg, 1.45 mmol). Se permitiO que la mezcla de reacciOn se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 41 h. La reacciOn se extinguiO posteriormente por medio de la adición de Æcido
clorhIdrico acuoso 1N a 0 °C hasta que no se observó mÆs burbujeo y esta
mezcla se agitO durante 10 mm. Se removiO el solvente in vacuo y el residuo
se disolviO en acetonitrilo (aproximadamente 2 mL). Esta soluciOn se purificO
por medio de HPLC prep-FR (gradiente: 2 a 50% acetonitrilo en agua con
0.05% TFA). Las fracciones apropiadas se recolectaron y combinaron y se

liofilizaron para dar el compuesto del tItulo como una sal trifluoroacetato. I Esta sal se tratO con acetato de isopropilo (10 mL) e hidrOxido de sodio

acuoso 1N (10 mL) y la capa organica se recolectO, se secO (Na2SO4), se
filtrO y se removió el solvente al vabIo para dar el compuesto del tItulo (161
mg, 21% de rendimiento) como un sOlido espumoso blanco. MS m/z 538.4
(M+H, esperado 537.20 para C29H32C1N305).

Preparación 97
I -[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il ester del acido bifenil-2-11carbÆmico

A una soluciOn del producto de la preparación 96 (161 mg, 0.3 mmol)
en diclorometano (3 mL) se adicionO sulfóxido de dimetilo (213 [IL, 3.0 mmol) y diisopropiletilamina (261 p.L, 1.5 mmol). Esta mezcla se enfriO hasta -20 °C y se adicionO lentamente complejo de piridina triOxido de azufre (238 mg, 1.5 mmol). DespuØs 30 mm, la mezcla de reacciOn se extinguió por medio de la adiciOn de agua (aproximadamente 3 mL). Las capas se separaron y la capa orgÆnica se secO (Na2504), se filtró y se removiO el solvente al vaclo para dar el compuesto del tItulo como un sOlido amarillo claro. MS mlz 536.3 (M+H, esperado 535.19 para C291-130C1N305).

Preparaciôn 98
I -(2-(4-{[(R)-2.(ter-butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidrOXi-2-OXO-I,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-clorO-5-metOXi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-111carbÆmico

153

Al producto de la Preparación 97 en una mezcla de diclorometano (0.5
mL) y metanol (0.5 mL) se le adicionó acetato de 5-[(R)-2-amino-1-(ter-butildimetilsilaniloxi)etil}-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona (124.1 mg, 3.1 mmol) y la mezcla resultante se agitO a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se adicionO triacetoxiborohidruro de sodlo (190.7 mg, 0.9 mmol) y la mezcla resultante se agitO a temperatura ambiente durante 15 h. La reacciOn se extinguiO mediante la adición de agua (aproximadamente 0.2 mL) y la mezcla se concentrô al vacIo para dar el compuesto del tItulo, el cual se utilizO sin purificaciOn adicional. MS m/z 854.5 (M+H, esperado 853.36 para C46H56CIN507Si).

Ejemplo25
I -[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-IJ)etilamino]metil}-5-metoxifenhlcarbamoil)etiljpiperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmicoditrifluoroacetato

A una suspension del producto de la preparación 98 en diclorometano
(1.0 mL, 0.3 M) se le adicionO trihidrofluoruro de trietilamina (245 L, 1.5 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h y posteriormente la mezcla se concentrô a! vaclo. El residuo se disolviô en una mezcla de DMF (0.5 mL), acetonitrilo/agua (1:1, con TFA 0.1%, 0.6 mL), TFA (0.3 mL) y acetonitrilo (aproximadamente I mL) y esta mezcla se purificO por medio de HPLC prep-FR (gradiente: 2 a 50% acetonitrilo en agua con TFA 0.05%). Las fracciones apropiadas se recolectaron y combinaron y se liofihizaron para dar el compuesto del titulo (100 mg, 34% de rendimiento, 98.7% puro par HPLC) coma un sOlido blanco color hueso. MS m/z 740.5 (M+H, esperado 739.28 para C40H42C1N507).

Usando los mØtodos descritos anteriormente y los materiales de partida apropiados, se prepararon los siguientes compuestos.

Ej. Compuesto MS 26 1 -{7-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 613.5 il)etilamino]heptil}piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

27 1 -{8-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 627.5

154

I

il)etilamino]octil}piperidin-4-11 ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico
28 1 -{2-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 705.3
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]etil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-iI
ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

29 1 -[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 682.4
il)etilamino}etil}piperidin-1 -il)-3-oxopropil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

30 1 -{2-[(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 682.7
il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)amino]etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
31 1-[2-({(l ilamino-4-hid roxifenil)-2- 630.2
hidroxietilamino]-ciclopentanocarbonhl}amino)etil]piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
32 1 -[2-(3-{5-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2- 647.5
hidroxietilamino]pentil}ureido)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

33 1 -[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 662.5
iI)etilamino]etil}fenilamino)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

34 1 -[3-(3-{5-[2-(3-formilamino-4-hid roxifenil)-2- 661.3
hidroxietilamino]pentil}ureido)propil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

35 1 -{2-[(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 697.5
5-il)etilamino}etil}piperidin-1 -carbonil)amino]etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
36 1 -[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 724.5
il)etilamino]etil}-fenilamino)bencil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

37 1 -[2-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.3
il)etilamino]metil}-benciIcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

35 3-[4-(3-Bifenhl-2-il-ureido)piperidin-1 -il]-N-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8- 675.5
hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-
il)etilamino]metil}fenil)propionamida
39 1 -2-[(6-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 691.5

155 (S

S?

il)etilamino]metil}piridin-2-ilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-iI
ester del ªcido bifenil-2-ilcarb6mico
40 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 682.7
il)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil}piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
41 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 682.7
iI)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

42 1-[2-({(l R,3S)-3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 654.8
dihidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonhl}amiflO)etil]
piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
43 1 -{2-[(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1 72-dihidroquinolin-5- 690.4
iI)etilamino]metil}-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

44 1 -{2-[(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 696.5
il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)metilaminO]etil}piperidifl-
4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
45 1 -[2-(4-{[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- NA
iI)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

46 1 -[2-(4-{(S)-1 -[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 690.7
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil}piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

47 1 -{(R)-1 -[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.7
il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del ªcido bifenil-2-ilcarb6mico

48 1 -((S)-1 -{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 682.7
5-il)etilamino]pentanoil}pirrolid in-2-ilmetil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

49 1 -[(S)-1 -(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2-dihidroquinolin- 716.8
5-il)etilamino]metil}-benzoil)pirrolidin-2-ilmetil]piperid in-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

50 I -[2-(4-{[(R)-2-(3-formilamino-4-hid roxi-fenil)-2-hid roxi- 652.6
etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

51 1 -[2-(4-{(R)-1 -[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidrOXi- 666.5

(Jc 156

60

etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico
52 1 -[2-(4-cloro-3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 710.5
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-
ii ester del Æcido bifenhl-2-ilcarb6mico
53 N-{2-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)-piperidin-1 -il]etil}-4-{[(R)-2-hidroxi- 675.5
2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2-dih id roquinol in-5-
il)etilamino]metil}benzamida
54 1 -Bifenil-2-iI-3-{1 -[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 681.7
dMidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin- 1 -il)-3-oxo-propil]piperidin-4-iI}urea
55 3-[4-(3-Bifenil-2-iI-ureido)piperidin-1 -il]-N-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8- 689.5
hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-
bencii) ro ionamida
56 1 -(2-fuoro-3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-I,2- 637.5
dihid roquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-iicarbÆmico
57 1 -[2-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.4
il)etilamino]metil}-4-metil-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
58 1 -[2-(2-cloro-5-{[(R)-2-hId roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 710.6
dihid roquinolin-5-ii)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piPeridin-4-
ii ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

59 1 -[2-(2,6-dicloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 745.2
dihidroquinolin-5-iI)etiiamino]metil}fenilcarbamoil)etii]PiPeridifl-4-
il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

60 1-[1 -(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 730.8
il)etilamino]metil}benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidifl-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

61 1 -[2-(4-{[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenii)-2- 652.5
hidroxietilamino]metil}-benzoilamino)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

62 1 -{2-[etil-(4-{[(R)-2-hId roxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-I,2- 704.5
dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}fenil)carbamOil]etil}PiPeridifl-
4-il ester del âcido bifenil-2-ilcarb6mico
63 1 -(3-{4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- NA

157

I

il)etilamino]piperidin-1 -il}-3-oxo-propil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
64 1 -[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.3
il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico
65 1 -{2-[(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 682.5
iI)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

66 1 -{2-[(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 735.7
il)etilamino]metil}-3-nitro-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
67 1 -[2-(4-fl(R)-2-(3-formilamino-4-hid roxifenil)-2- 658.8
hidroxietilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
68 1 -[2-({4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 682.7
il)etilamino}ciclohexanocarbonil}-metilamino)etil]piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
69 1 -(2-fluoro-3-{4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2- 720.5
dihidroquinolin-5-il)etilamino]piperidin-1 -ilmetil}bencil)piperidin-
4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
70 1 -{2-[(6-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 677.5
il)etilamino]metil}piridin-3-carbonil)amino}etil}piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

71 1 -[3-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 654.5
il)etilamino]metil}piperidin-1 -il)-propil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

72 1 -[2-(4-{2-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hid roxi- 666.5
etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

73 1 -[2-(4-2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.3
iI)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb5mico

74 1 -[2-fluoro-3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 748.5
dihid roquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1
ilmetil)bencil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
75 1 -[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 676.4

158

il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico
76 1 -[2-(3-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 710.2
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-
ii ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
77 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 769.2
iI)etilamino}metil}-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-
ii ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico
78 1 -{3-[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 752.6
dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}piperidin-
4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
79 1 -[3-(4-{2-[(S)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- NA
il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb5mico
80 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 802.1
il)etilamino]metil}-2-yodo-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester
del Æcidobifenhl-2-ilcarb6mico

81 1 -[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hId roxi-2-oxo-1,2- 724.2
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-6-
metilfenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

82 1 -(2-{5-[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 656.5
il)etilamino]pentiIcarbamoil}etil)-piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

83 1 -[2-(2-bromo-4-{[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 756.2
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-
il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico
84 1 -{3-[2-(4-{2-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2- 752.8
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]etil}fenilamino)-
fenil]propil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
85 1 -[2-fluoro-3-(4-{3-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 762.8
dihidroquinolin-5-il)etilamino}propil}piperidin-1
ilmetil)bencil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
86 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 706.3
il)etilamino]metil}-2-metoxi-feniIcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

159

P1

87 1 -[5-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 704.3
il)etilamino]etil}fenilamino)pentil]piperidin-4-iI ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico
88 1 -{2-[1 -(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 730.8
dihidroquinolin-5-il)etilamino]eti!}fenil)-piperidin-4-il]etiI}piperidin-
4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

89 1 -[2-(4-f2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo- 1,2-dihidroquinolin-5- 704.4
iI)etilamino]-1 -metil-etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
90 1 -{2-[4-(4-{2-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 744.4
dihidroquinolin-5-
il)etilamino]etil}fenilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

91 1 -[2-(2-fluoro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 694.3
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-
II ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

92 1 -{2-[3-(4-{2-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 738.8
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]etil}fenilamino)fenil]etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
93 1 -[2-(2,5-difluoro-4-{[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 712.3
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-
ii ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
94 1 -[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.3
iI)etilamino]etil}-benzoilamino)etil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

95 1 -[6-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 717.5
il)etilamino]metil}piperidin-1 -ilmetfl)piridin-2-ilmetil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
96 1 -[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 740.6
il)etilamino]etil}-naftalen-1 -ilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

97 1 -{2-[1 -(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 744.4
5-il)etilamino]metil}-benzoil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
98 1 -[3-(4-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 704.2
il)etilamino]propionilamino}fenil)propil]piperidin-4-il ester del

160

I

a,

Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

99 1 -[3-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 663.7 il)etilamino]metil}fenoxi)-propil}piperidin-4-11 ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

100 1 -[2-(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 673.7 il)etilamino]metil}-1 H-benzoimidazol-2-il)etil]piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
101 1 -[2-(4-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 696.4 il)eti[amino]propionilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
102 1 -[2-(4-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 724.4 iI)etilamino]pentanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

103 1 -[2-(4-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 738.4 il)etilamino]-hexanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
104 1-[2-(l -{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-5- 682.4 iI)etilamino]propionil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-11 ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

105 1 -{2-[3-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 691.7 5-il)etilamino]metil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

106 1 -{2-[(2-{4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 682.7 5-il)etilamino]ciclohexil}-etil)metilamino]etil}piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

107 1 -[2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 748.2 dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piPeridifl-4-
il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
108 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il) 928.0 etilamino]metil}-2,6-diyodo-feniIcarbamoil)etil}piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

109 1 -[2-(1 -{4-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 696.4 il)etilamino]-butiril}piperidin-4-il)etil]piperidifl-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

110 1 -[2-(1 -{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 710.4 il)etilamino]pentanoil}piperidin-4-il)etil]piperidifl-4-il ester del

161

I

Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
111 1 -[2-(1 -{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 724.4
iI)etilamino]-hexanoil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-11 ester del
Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

112 1 -[2-(4-{[(R)-2rhidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxol,2-dihidroquinolin-5- 690.5
il)etilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del
Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
113 1 -[2-(4-{[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenii)-2- 666.5
hidroxietilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
114 1 -{2-[3-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 705.6
5-il)etilamino]metil}-bencil)ureido]etil}piperidin-4-il ester del
Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
115 1 -{2-[3-(4-{[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2- 681.7
hidroxietilamino]metil}bencil)-ureido]etil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

116 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.4
il)etilamino]metil}-2-metil-feniIcarbamoil)etil]piperidifl-4-il ester
del Æcido bifenil-2-ilcarbªmico

117 1 -(3-{4-[2-(4-{[(R)-2-hId roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 774.4
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1 il)etil]fenoxi}propil)-piperidin-4-il ester del Æcido bifenhl-2-ilcarb5mico

118 1 -[2-(3-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.4 iI)etilamino]etil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-11 ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

119 1 -[2-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 649.5
il)etilamino]metil}fenoxi)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

120 1 -(2-{[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 720.4 5-iI)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilamino}etil)-piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

121 1 -(2-{[2-(3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 720.4 5_iI)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilaminO}etil)-piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
122 1 -{2-[(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 680.3

I fl

162

I

a

il)etilamino}metil}furan-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-iI
ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico
123 1 -{2-[(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 696.2
il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
124 1 -[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 679.3 il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

125 1 -{2-[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 758.4
5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
126 1 -(2-{4-[2-(2-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 788.4
d ihidroquinolin-5-
il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino}ciclohexil}etil)-piperidin-4-il
ester del âcido bifenil-2-ilcarbÆmico
127 1 -(2-{4-[2-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 788.4
dihidroquinolin-5-
iI)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino}ciclohexil}etil)-piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
128 1 -(2-{4-[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 788.4
dihidroquinolin-5-
iI)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

129 1 -(2-{4-[(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 748.4 5-il)etilamino}metil}furan-2-
carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

130 1 -(2-{4-[(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 764.4 5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-
carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

131 1 -(2-{1 -[2-(2-{[(R)-2-hid roxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 774.4
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenOXi)aCetil]PiPeridifl-4-il}etil)-piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
132 1-(2-{l -[2-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxO-1,2- 774.4
dihid roquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piPeridifl-4-

163

!i

S

il}etil)-piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
133 1-(2-f1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 774.4
dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}fenoxi)acetil]piperidifl-4-il}etil)-piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
134 1 -{2-[1 -(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 734.4
5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-
ii ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

135 1 -{2-[1 -(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 750.2
5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidifl-
4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

136 1 -{2-[4-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 752.4
5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)fenil]etil}piperidifl-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

137 1 -{2-[4-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 752.4
5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)fenil]etil}piperidifl-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

138 1 -(2-{4-[2-(2-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 782.4
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]feflil}etil)- piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
139 1 -(2-{4-[2-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 782.4
dihid roquinolin-5-il)etilamino}metil}fenoxi)acetilamiflO]feflil}etil)- piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
140 1 -(2-{4-[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 782.4
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamiflO]feflil}etil)- piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
141 1 -(2-{4-[(5-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 742.4 5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)amiflO]feflil}etil)piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

142 1-(2-{4-[(5-f[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 758.2 5-il)etilamino}metil}-tiofen-2-carbonil)amino]feflhl}etil)piperidifl-4-
ii ester del Æcidobifenhl-2-ilcarb6mico

143 1 -{2-[4-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 758.4
5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
144 1 -[3-(3-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 663.4
il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidifl-4-il ester del Æcido

r

164

I

bifenil-2-ilcarb6mico
145 1 -[2-hidroxi-3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 692.3
dihidroqu inolin-5-iI)etilaminoletil}fenilamino)propil]piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
146 1 -[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 690.4 il)etilamino]etil}fenilamino)butil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

147 1-{2-[4-({2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin- 733.3
5-il)etilamino]acetilamino}-metil)fenilcarbamoil]etil}piperidin-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
148 1 -{2-[4-(2-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2- 747.4
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]acetilamino}- etil)feniIcarbamoil]etil}piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

149 1 -{2-[(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 696.6
il)etilamino]metil}-ciclohexilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-il
ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

150 1 -(2-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 656.6
il)etilamino]hexanoilamino}-etil)piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

151 1 -[2-(3-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 679.3 iP)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-11carb6mico

152 1 -[2-(2-{2-[(S)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 679.3 iI)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

153 1 -[2-(2-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi- 711.3
iI)etilamino]metil}fenoxi)bencil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

154 1 -(2-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 670.4
il)etilamino]hexilcarbamoil}etil)piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

155 1-[2-({(l R,3S)-3-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2- 654.8
dihidroquinolin-5-
il)etilamino]ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

165 dc’

156 1 -[3-(4-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 675.5 il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
157 1 -[3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 661.3 iI)etilamino]etil}fenil)propil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

158 1 -[4-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 675.5 il)etilamino]etil}fenil)butil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

159 1 -[3-(5-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 665.6 iI)etilamino]propil}furan-2-il)propil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

160 1 -{2-[3-(4-{2-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2- 719.2
dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)-1
metilu reido]etil}piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
161 1 -{2-[1 -(4-{2-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2- 773.3
dihid roquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)piperidin-4-iI}etil}piperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
162 1-[3-(3-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 675.5 il)etilamino}propil}fenil)propil}piperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

163 1 -[3-(5-{3-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 669.6 iI)etilamino]propil}tetrahidrofuran-2-il)propil]piperidifl-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

164 1 -[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 706.5 il)etilamino]etilcarbamoil}fenoxi)etil]piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

165 1 -{9-[2-hidroxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- NA
il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il ester del Æcido(5-bromobifenil-2-il)carb6mico
166 1 -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 659.5
il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il ester del Æcido (2’-fluorobifenil-2-il)carb6mico
167 1 -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)- 711.8
etilamino}nonil}piperidin-4-il ester del Æcido (3’-cloro-3,5-
d ifluorobifenil-2-il)carbÆmico

166

168 1 -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)- 745.5 etilamino]nonil}piperidin-4-il ester del Æcido (3’,5’-dicloro-3,5-difluorobifenil-2-il)carbÆmico
169 1 -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 677.8 il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il ester del Æcido (3,5-difluorobifenil-2-il)carbÆmico

Preparación 99
I -[2-(4-[1,3]dioxolan-2-ilfenilcarbamoil)-etilj-4metilpiperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-11carbÆmico

Una mezcla del 4-metilpiperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico (2.73 g, 8.79 mmol) y N-(4-[1,3]dioxolan-2-iI-fenil)acrilamida (2.05 g, 8.80 mmol) se calentaron en 100 mL de metanol/diclorometano 1:1 a 50°C bajo nitrógeno por I h. La soluciOn fue entonces diluida con acetato de
etilo y la capa organica fue lavada agua, salmuera, secada (MgSO4) y
concentrada a presión reducida para dar el compuesto del tItulo el
compuesto del tItulo. MS mlz caic para C311-135N305 (M-’-H) 530.6;
encontrado 530.4.

Preparación 100

j I -[2-(4-formilfenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il ester del Æcido
bifenil-2-111carbÆmico

El producto de la PreparaciOn 99 se redisolviO en 40 mL de metanol y
se agregaron 25 mL de ÆcidoclorhIdrico I N acuoso. La mezcla resultante se
agitO a temperatura ambiente durante la noche, y el solvente organico fue
removido a presiOn reducida. El residuo se disolviO en acetato de etilo y la
capa organica fue lavada con agua, salmuera, secada (MgSO4) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El producto fue triturado con diclorometano para dar el compuesto del tItulo como un polvo blanco (2.47 g). LCMS (2-
90) Rt = 4.27 mm; MS mlz calc para C291-131N304 (M+H) 486.6, encontrado

486.5.

167

Preparación 101
I -[2-(4-{((R)-2-(ter-butildimemilsilanhloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1 2-dihidroquinolin-5-iI)etilaminojmetil}fenilcarbamoil)etil]-4-metil-piperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

Una mezcla del producto de la PreparaciOn 100 (1.70 g, 3.51 mmol) y acetato de 5-[(R)-2-amino-1 -(ter-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1 H-quinolin-2-ona (1.65 g, 4.19 mmol) en 40 mL de metanol y diclorometano 1:1 se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregO triacetoxiborohidruro de sodio (2.23 g, 10.5 mmol) en una porciOn y la mezcla de reacciOn se agito a temperatura ambiente por 6 hr. La reacción fue entonces enfriada rÆpidamentecon agua y diluida con acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la capa organica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada (MgSO4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del tItulo (2.9 g). MS mlz calc para C46H57N506Si (M+H) 805.0, encontrado 804.6.

Ejemplo 170
I -[2-(4-{((R)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilaminolmetil}-fenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidifl-4-il ester del

jÆcidobifenhl-2-111carbÆmico

El producto de la PreparaciOn 101 (2.9 g, 3.6 mmol) se disolviô en 75
mL de diclorometano y se agregO trihidrofluoruro de trietilamina (0.85 mL, 5.2 mmol). La mezcla resultante se agitO a temperatura ambiente durante la noche y luego el solvente fue removido a presiOn reducida para dar el producto crudo como un aceite. El producto fue entonces disuelto en Æcido acetico/agua (1:1) y se purificO mediante HPLC prep para dar el compuesto del tItulo coma n sOlido color hueso. LCMS (2-90) Rt = 3.67 mm.; MS mlz caic para C40H43N506 (M+H) 690.8, encontrado 690.3.

Usando los mØtodos descritos aqul y los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos

168

2k

Ej Compuesto MS
171 1 -[2-(4-{[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2- NA
hidroxietilamino]metil}fenilcarbamoil)-etil]-4-metilpiperidin-4-iI
ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
172 1 -{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- NA
il)etilaminoJnonil}-4-metilpiperidin-4-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico
173 1 -{9-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2- NA
hidroxietilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-11 ester del Æcido bifenil-2-ilcarbÆmico

174 1 -(2-{5-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il) NA
etilamino]pentilcarbamoil}-etil)-4-metilpipendin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
175 1 -(2-{5-[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2- NA
hidroxietilamino]pentilcarbamoil}etil)-4-metilpiperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
176 1 -{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5- NA
il)etilamino]hexanoitamino}etil)-4-metilpipendin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

177 1 -{6-[(R)-2-(3-formilamino-4-hid roxifenil)-2- NA
hidroxietilamino}hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
178 1 -[2-(4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- NA
il)etilamino]metil}-benzoilamino)etil]-4-metilpiperidin-4-il ester
del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

179 1 -[2-(4-{[(R)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2- NA
hidroxietilamino]metil}benzoilamino)-etil]-4-metilpiperidifl-4-il
ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

180 1 -{3-[4-(4-{2-[(R)-2-hid roxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2- 7765
dihidroquinolin-5-iI)etilamino]etil}fenhlamino)fenilJpropil}-4-metilpiperidin-4-it ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico
181 1 -[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hid roxi-2-(8-hid roxi-2-oxo-1,2- 724.5
dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]-4-
metilpiperidin-4-iI ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico
182 1 -[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-I,2- 754.5
dihid roquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamOil)etill-

169

4-metilpiperidin-4-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarb6mico

Preparación 102
(R)-(1 -azabiciclo[3.2.1]oct-4-iI) ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

2-bifenil isocianato (1.00 g, 5.12 mmol) y clorhidrato de (R)-(-)-3-quinuclidinol (921 mg, 5.63 mmol) se calentaron juntos en N,N-dimetilformamida (2.06 mL) a 110°C por 12 h. La mezcla de reacciOn fue enfriada y diluida con acetato de etilo (15 mL) y luego se lavO con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 mL). La capa orgÆnica se extrajo con ªcido clorhIdrico 1M (3 x 20 mL) y los extractos acuosos combinados se hicieron bÆsicoshasta pH 8-9 con carbonato de potasio. La capa acuosa fue luego extralda con acetato de etilo (3 x 20 mL) y las capas organicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) y el solvente
fue removido a presion reducida para dar el compuesto del tItulo como un
aceite amarillo (1.64 g, 99% de rendimiento).

Preparación 103
(R)-1 -(9-NN-Di(ter-butoxicarbonhl)aminononil)4-(bifenhl-2-ilcarbamoiloxi)-1 -azoniabiciclo[3.2.1]octano bromuro

A una soluciôn agitada del producto de la PreparaciOn 102 (1.21 g, it 3.76 mmol) y trietilamina (1.05 mL, 7.52 mmol) en acetonitrilo (18.8 mL) se le

agregO I,9-dibromononano (994 pL, 4.89 mmol), y la mezcla de reacciOn se
calentO a 50°C por 4 h. La mezcla de reacción fue entonces enfriada y el
solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y la capa organica se lavO con bicarbonato de sodio
acuoso saturado (10 mL), se secO (sulfato de magnesio) y el solvente fue
removido a presiOn reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografla flash (10% de metanol/diclorometano, 0.5% de hidrOxido de amonio) para dar el compuesto del tItulo (1.04 g, 1.97 mmol, 52% de rendimiento).

Preparación 104
(R)-1 -(9-N,N-Di(ter-butoxicarbonil)aminononil)-4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1 -azoniabiciclo[3.2.1]octano bromuro

170

A una soluciOn agitada de hidruro de sodio (dispersion al 60% en aceite mineral) (126 mg, 3.15 mmol) en NN-dimetilformamida (10 mL) bajo una atmOsfera de nitrogeno a 0CC, se le agregO di-ter-butil iminodicarboxilato (513 mg, 2.36 mmol) en NN-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacciOn se agitO a tØmperatura ambiente par 15 min y luego se enfrió hasta 0°C, y se adicionO el producto de Ia Preparación 103 (1.04 g, 1.97 mmol) e N,N-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se dejó tibiar hasta temperatura ambiente durante un perlodo de 12 h y luego el solvente fue removido a presion reducida para dar el compuesto del tItulo, que se usO sin purificaciOn adicional.

Preparaciôn 105
(R)-1 -(9-Aminononil)-4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1 - azoniabiciclo[3.2.1]octano bromuro

El producto de la PreparaciOn 104 (1.31 g, 1.97 mmol) se disolviO en
diclorometano (15 mL) y se agregO lentamente ÆcidotrifluoroacØtico (5 mL).
La mezcla de reacción se agitO a temperatura ambiente par I h y luego el
solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavO con hidrôxido de sodio I M acuoso (20 mL).
’ La capa orgÆnica se extrajo con Æcido clorhidrico I M (3 x 20 mL) y los extractos acuosos combinados se hicieron bÆsicos con carbonato de
potasio, y se extrajeron con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas organicas
combinadas fueron secadas (sulfato de magnesia) y el solvente fue
removido a presiOn reducida para dar el compuesto del tItulo (210 mg, 23%
de rendimiento durante 2 pasos).

Preparación 106
(R)-1 -(9-[(R)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]-nonil}-4-(bifenhl-2-ilcarbamoilOXi)-1 - azoniabiciclo[3.2.1]octano bromuro

El producto de la Preparación 105 (210 mg, 0.45 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (286 mg, 1.35 mmol) se agitaron en in dicloroetano (4.5 mL) a temperatura ambiente par 2 h y luego se agrego el producto de la PreparaciOn 6 (163 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacciOn se

171

agitO por 12 h y luego se diluyO con diclorometano (10 mL), y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), se seco (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El producto de reacciOn crudo fue purificado mediante cromatografla flash (10-50% de metanol/diclorometano, 0.5% de hidrOxido de amonlo) para dar el compuesto del titulo (131 mg, 38% de rendimiento).

Ejemplo 183
4-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1 -{9-((R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-iI)-etilamino]nonil}-1 -azoniabiciclo[2.2.2]octano bromuro Ditrifluoroacetato

A una soluciôn agitada del producto de la PreparaciOn 105 (131 mg,
0.17 mmol) en metanol (1.8 mL) se le agregO paladio (10 %p en base seca sobre carbon activado; 39 mg) y la mezcla de reacciOn se colocO bajo una atmOsfera de hidrOgeno. DespuOs de agitacion por 12 h, la mezcla de reacciOn se filtrO a travØs de un tapOn de Celita, lavando con metanol (2 mL) y el solvente fue removido a presiOn reducida. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del tItulo como su sal de ditrifluoroacetato (8 mg). MS m!z 667.5.

Usando los mØtodos descritos aqul y los materiales de partida

it apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos.
Ej. Compuesto MS 184 8-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 667.3 il)etilamino]nonil}-8-aza-biciclo[3.2. I]oct-3-il ester del Æcido bifenil-2-ilcarb6mico

185 7-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-9-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidrOxi-2-OXO- 695.5 1,2-d-dihidroquinolin-5-iI)-etilamino]nonil}-9-metil-3-oxa-9- ihid roquinol in-5-il)-etilamino]nonill-9-metil-3-oxa-9-
azoniatriciclo[3.3. azoniatricicio[3.3. I.0]nonano bromuro
186 9-{9-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5- 681.5 il)etilamino]nonil}-3-oxa-9-aza-triciclo[3.3. I.02,4]non-7-il ester del Æcidobifenil-2-ilcarbÆmico

172

Preparación A
Cultivo cellular y Preparación de Membrana a Partir de CØlulas que Expresan Receptores Adrenergicos Humanos 131, 132 o f33

Se hicieron crecer Ilneas celulares de ovarios de hamster chino (CHO)
que expresan establemente los receptores adrenergicos clonados humanos Pi, 132 o 133, respectivamente, hasta confluencia cercana en medio Hams F-12 con FBS 10% en la presencia de 500 pg/mL de Geneticina. La capa monocelular se expandiO con EDTA 2mM en PBS. Las cØlulas se peletizaron por medio de centrifugaciOn a 1,000 rpm, y los pellets celulares fueron tanto almacenados congelados a 80 °C o se prepararon las membranas inmediatamente para uso. Para la preparaciOn de las membranas que expresan los receptores 131, y 132, se resuspendieron los pellets celulares en soluciOn amortiguadora de lisis (10 mM HEPESIHCI, EDTA 10 mM, pH 7.4 a 4 °C) y se homogenizaron utilizando un homogenizador de vidrio Dounce de cierre hermØtico (30 strokes) sobre hielo. Para las membranas mÆs sensibles a proteasa que expresan el receptor 13., los pellets celulares se homogenizaron en soluciOn amortiguadora de lisis (10 mM Tris/HCI, pH 7.4) complementada con una tableta de "Tabletas de Cocktail lnhibidor de Proteasa Completo con EDTA 2 mM" por 50 mL de soluciOn amortiguadora (Catalogo Roche No. 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis,

60

IN). El homogenizado se centrifugO a 20,000 x g, y el pellet resultante se Iavô una vez con soluciOn amortiguadora de lisis mediante resuspension y centrifugación tal como anteriormente. El pellet final se resuspendiO posteriormente en soluciOn amortiguadora de ensayo de enlace enfriada con hielo (75 mM Tris/HCI pH 7.4,12.5 mM MgCl2, EDTA 1 mM). La concentraciOn de proteina de la suspension de membrana se determinó mediante los mØtodos descritos en Lowry et al. 1951, Journal of Biological Chemisty, 193, 265; y Bradford, Analytical Biochemistry, 1976, 72, 248-54. Todas las membranas se almacenaron congeladas en alIcuotas a -80 °C o se utilizaron inmediatamente.

Preparación B
Cultivo Cellular y Preparación de Membrana a Partir de CØlulas que Expresan Receptores MuscarInicos Humanos M1, M2, M3 y M4

173

Se hicieron crecer lineas celulares CHO que expresan establemente
los subtipos de los receptores muscarInicos humanos clonados hM1, hM2, hM3 y hM4, respectivamente, hasta confluencia cercana en medio de HAM F-12 complementado con FBS 10% y 250 jtg/mL de Geneticina. Las cØlulas crecieron en un incubador a 5% CO2, 37 °C y se expandieron con EDTA 2 mM en dPBS. Las cØlulas se recolectaron mediante 5 minutos de centrifugacion a 650 x g, y los pellets celulares fueron tanto almacenados congelados a -80 °C o se prepararon las membranas inmediatamente para uso. Para la preparaciOn de membrana, los pellets celulares se resuspendieron en soluciOn amortiguadora de lisis y se homogenizaron con un divisor de tejido Polytron PT-2100 (Kinematica AG; 20 segundos x 2 rafagas). Las membranas crudas se centrifugaron a 40,000 x g durante 15 minutos a 4 °C. El pellet de membrana se resuspendiO posteriormente con soluciOn amortiguadora de re-suspensiOn y se homogenizO nuevamente con el divisor de tejido Polytron. La concentración de proteina de la suspension membrana se determinó por medio del mØtodo descrito en Lowry et al., 1951, Journal of Biochemistry, 193, 265. Todas las membranas se almacenaron congeladas en alicuotas a -80 °C o se utilizaron inmediatamente. Las ailcuotas de membranas preparadas de receptor hM5 se adquirieron directamente de Perkin Elmer y se almacenaron a -80 °C hasta SU USC.

Ensayo de Prueba Procedimiento A
Ensayo de Enlace de Radioligando para Receptores Adrenergicos Humanos 131, 02 Y 13

Los ensayos de enlace se desarrollaron en placas de microtItulo de 96 pozos en un volumen total de ensayo de 100.tL con 10-15 p.g de protelna de membrana que contiene los receptores adrenØrgicos humanos 01, 2 o P3 en soluciOn amortiguadora de ensayo (75 mM Tris/HCI pH 7.4 a 25 °C, MgCl2 12.5 mM, EDTA 1 mM, BSA 0.2%). Los estudios de saturaciOn de enlace para la determinación de los valores de Kd del radioligando se hicieron utilizando [3H]-dihidroalprenolol (NET-720, 100 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) para los receptores f3 y P2 Y [1251]..(– yodocianopindolol (NEX-1 89, 220 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) a 10 u 11 concentraciones diferentes que van en el rango de 0.01 nM hasta 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinaciOn

174

de los valores de Ki de los compuestos de prueba se realizaron con dihidroalprenolol a I nM y [1251]-(-)-yôdocianopindolol a 0.5 nM para 10 u 11 concentraciones diferentes de compuesto de prueba que estÆn en el rango de 10 pM hasta 10 pM. El enlace no especIfico se determinó en la presencia de propranolol 10 pM. Los ensayos se incubaron durante I hora a 37 °C, y las reacciones de enlace se terminaron posteriormente por medio de filtración rÆpida sobre placas filtrantes de fibra de vidrio GFIB para los receptores P, y P2 o GF/C para los receptores f33 (Packard BioScience Co. Meriden, CT) preenjuagadas en polietilenimina 0.3%. Las placas filtrantes se lavaron tres veces con soluciOn amortiguadora de filtraciOn (75 mMTris/HCI pH 7.4 a 4 °C, MgCl2 12.5 mM, EDTAI mM) para remover la radioactividad no enlazada. Las placas se secaron posteriormente y se adicionaron 50 pL de fluido de escintilaciOn lIquido Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) y las placas se contaron en un contador de escitilaciOn liquida Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Los datos de enlace se analizaron mediante anÆlisisde regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 3 parÆmetros para la competencia de un sitio. El minimo de la curva se fijO para el valor de enlace no especIfico, tal como se determinO en la presencia de propranolol 10 pM. Los valores de K1 para los compuestos de prueba se calcularon a partir de valores observados de IC50 y el valor de Kd del radioligando utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH., Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 23, 3099-108).

En este ensayo, un valor bajo de Ki indica que un compuesto de prueba tiene una mayor afinidad de enlace para el receptor probado. Se encontrO que los compuestos ejemplificados de esta invenciOn que se probaron en este ensayo, tipicamente tienen un valor de Ki de menos de aproximadamente 300 nM para el receptor adrenØrgico P2. Por ejemplo, se encontrO que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores de Ki de menos de 10 nM.

Si se desea, la selectividad del subtipo de receptor para un compuesto de prueba puede ser calculada como la proporcion de K(pi)/K1(P2) o K1(3)IK102). TIpicamente, los compuestos de esta invención

175

demostraron un enlace mayor en el receptor adrenergico P2 comparado con el receptor adrenØrgico 13i o P3, es decir, K(f31) o K(p3) es tIpicamente mayor que K(p2). Generalmente, los compuestos que tienen selectividad por el receptor adrenergico P2 sobre los receptores adrenergicos 131 o P3 son preferidos; especialmente los compuestos que tienen una selectividad mayor que aproximadamente 5; y en particular, mayor que aproximadamente 8. A manera de ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen una proporción de K1(p1)/K(p2) mayor que 8.

Ensayo de Prueba Procedimiento B
Ensayo de Enlace de Radioligando para los Receptores Muscarinicos

Los ensayos de enlace de radioligando para los receptores muscarInicos humanos clonados se desarrollaron en placas de microtItulo de 96 pozos en un volumen total de ensayo de 100 jiL. Las membranas celulares CHO que expresan establemente los subtipos muscarInicos tanto hM1, hM2, hM3, hM4 o hM5 se diluyeron en soluciOn amortiguadora de ensayo a [as siguientes concentraciones especIficas de protelna objetivo (.igIpozo): 10 jig para hM1, 10-15 j.tg para hM2, 10-20 jig para hM3,10-20 j.g para hM4, y 10-12 jig para hM5 para tener seæales similares (cpm). Las membranas se homogenizaron brevemente utilizando un divisor de tejido Polytron (10

segundos)

antes de la adiciOn a la placa de ensayo. Los estudios de
saturación de enlace para la determinación de los valores KD del radioligando se desarrollaron utilizando metil cloruro de L-[N-metil-3H]escopolamina ([3H]-NMS) (TRK666, 84.0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Engly) en concentraciones que estÆnen el rango de 0.001 nM hasta 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de K, de los compuestos de prueba se desarrollaron con [3H]-NMS en I nM y once diferentes concentraciones del compuesto de prueba. Los compuestos de prueba se disolvieron inicialmente hasta una concentraciOn de 400 jiM en solución amortiguadora de dilución y se diluyeron posteriormente en forma serial 5x con soluciOn amortiguadora de diluciOn hasta concentraciones finales que estÆn en el rango do 10 pM hasta 100 p.M. El orden de adiciOn y los volUmenes para [as placas de ensayo fueron tal como sigue: 25 jiL do radioligando, 25 jiL de compuesto de prueba diluido, y 50 jiL do membranas. Las placas do ensayo se

176

incubaron durante 60 minutos a 37 °C. las reacciones de enlace se terminaron por medio de filtraciOn rÆpida sabre placas filtrantes de fibra de vidrio GFIB (PerkinElmer Inc., Pozoesley, MA) pre-tratadas en BSA 1%. Las placas filtrantes se enjuagaron tres veces con solución amortiguadora de lavado (HEPESIO mM) para remover la radioactividad no enlazada. Las
placas se secaron posteriormente con aire y se adicionó 50 p.L de fluido de
escinitilaciOn lIquido Microscint-20 (PerkinElmer Inc., Pozoesley, MA) a cada
pozo. Las placas se contaron posteriormente en un contador de escintilaciOn
lIquida PerkinElmer Topcount (PerkinElmer Inc., Pozoesley, MA). Los datos
de enlace se analizaron por medio de anÆlisis de regresiOn no lineal con el

3 paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego,

CA) utilizando el modelo de competencia de un sitio. Los valores de Ki para
los compuestos de prueba se calcularon a partir de valores observados de
IC50 y el valor de KD del radioligando utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff
(Cheng Y; Prusoff WH. (1973) Biochemical Pharmacology, 22(23):3099-108).
Los valores de Ki se convirtieron a valores de p1<1 para determinar el
promedio geometrico y los intervalos de confidencia del 95%. Estas
estadIsticas resumidas se convirtieron posteriormente nuevamente a valores
de K para el reporte do datos.

En este ensayo, un valor bajo de Ki indica que el compuesto de
’ prueba tiene una mayor afinidad de enlace para el receptor probado. Se encontrO que los compuestos ejemplificados de esta invención que se
probaron en este ensayo tIpicamente tienen un valor de Ki de menos de aproximadamente 300 nM para el receptor muscarmnico M3. Par ejemplo, se
encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores do K1 de

menos do 10 nM.

Ensayo de Prueba Procedimiento C
Ensayo de Placa Brillante (Flashplate) de cAMP de CØlula Total en Lineas Celulares CHO que Expresan Heterólogamente los Receptores Adrenergicos Humanos P1, P2 o

Los ensayos de cAMP so desarrollaron en un formato de radioimunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de ActivaciOn de Adenilil Ciclasa de Placa Brillante (Flashplate Adenilil Cyclase Activation Assay

177 :-

System) con [1251]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la determinaciôn de la potencia agonista del receptor 13 (ECo), se hicieron crecer Ilneas celulares CHO-K1 que expresan establemente receptores adrenergicos humanos clonados f31, 132 o P3 hasta confluencia cercana en medio de HAM F-12 complementado con FBS 10% y Geneticina (250 j.iglmL). Las cØlulas se enjuagaron con PBS y se separaron en dPBS (soluciOn amortiguadora sauna de fosfato de Dulbecco, sin CaCl2 y MgCl2) que contiene EDTA 2 mM o soluciOn de Tripsina-EDTA (0.05% tripsina/EDTA 0.53 mM). DespuØs del conteo de las cØlulas en un contador de cØlulas Coulter, las cØlulas se peletizaron mediante centrifugaciOn a 1,000 rpm y se resuspendieron en soluciOn amortiguadora de estimulación que contiene IBMX (Kit PerkinElmer) pre-calentado a temperatura ambiente hasta una concentraciOn de 1.6 x 106 hasta 2.8 x 106 cØlulas/mL. Aproximadamente 60,000 a 80,000 cØlulas por pozo se utilizaron en este ensayo. Los compuestos de prueba (10 mM en DMSO) se diluyeron en PBS
que contiene BSA 0.1% en un Beckman Biomek-2000 y se probaron en 11
diferentes concentraciones que van en el rango de 100 pM hasta 1 pM. Las
reacciones se incubaron durante 10 min a 37 °C y se detuvieron mediante la
adiciOn de 100 jtL de soluciOn amortiguadora de detecciOn frIa que contiene
[1251]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). La
: cantidad de cAMP producida (pmol/pozo) so calculO con base en los conteos observados para las muestras y estÆndarescAMP tal como se describe en el
manual del usuario del fabricante. Los datos se analizaron mediante anÆlisis
de regresion no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad
Software, Inc., San Diego, CA) con la ecuación sigmoidal. La ecuaciOn de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH., Biochemical Pharmacology, 1973,
22, 23, 3099-108) se utilizO para calcular los valores EC50.

En este ensayo, un valor bajo de EC50 indica que un compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontrO que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo tIpicamente tienen un valor de EC50 de menos de aproximadamente 300 nM para el receptor adrenØrgico 132. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores de K1 de

menos de 10 nM.

178

Si se desea, la selectividad del subtipo de receptor para un compuesto de prueba puede ser calculada como la proporcion de EC50(j)/EC50(p2) o EC50(33)/EC50(2). Tipicamente, los compuestos de esta invenciOn demostraron una actividad funcional mayor en el receptor adrenØrgico P2 comparado con el receptor adrenergico p, o P3, es decir, Ec50(1) o EC50(3) es tIpicamente mayor que EC50(132). Generalmente, los compuestos que tienen selectividad por el receptor adrenØrgico P2 sobre los receptores adrenergicos Pi o f33 son preferidos; especialmente los compuestos que tienen una selectividad mayor que aproximadamente 5; y en particular, mayor que aproximadamente 10. A manera de ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen proporciones de EC5o(p1)/EC50(p2) mayor que 10.

Ensayo de Prueba Procedimiento D
Ensayos Funcionales de Antagonismo para los Subtipos del Receptor MuscarInico

A. Bloqueo de lnhibiciôn Mediada por Agonista de Acumulaciôn

cAMP

’ En este ensayo, la potencia funcional de un compuesto de prueba es determinada por medio de la medida de la capacidad del compuesto de
prueba para bloquear la inhibiciOn de oxotremorina de acumulación de cAMP
mediada por forskolina en cØlulas de CHO-K1 que expresan el receptor hM2.
Los ensayos de cAMP son desarrollados en un formato de radioinmunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de ActivaciOn de
Adenhlil Ciclasa de Placa Brillante (Flashplate Adenilil Cyclase Activation Assay System) con [25I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las cØlulas se enjuagaron una vez con dPBS y se expandieron con solución de Tripsina-EDTA (0.05% tripsina/ EDTA 0.53 mM) tal como se describhO en la seciOn de Cultivo Celular y PreparaciOn de Membrana anterior. Las cØlulas separadas se lavaron dos veces mediante centrifugaciOn a 650 x g durante cinco minutos en 50 mL de dPBS. El pellet celular es resuspendido posteriormente en 10 mL de dPBS, y las cØlulas se contaron con un

179

Contador Dual de PartIcula Coulter ZI (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Las cØlulas son centrifugadas nuevamente a 650 x g durante cinco minutos y resuspendidas en soluciOn amortiguadora de estimulaciOn a una concentraciOn de ensayo de 1.6 x 106 -2.8 x 106 cØlulas/mL.

El compuesto de prueba se disolvió inicialmente hasta una concentración de 400 pM en soluciOn amortiguadora de diluciOn (dPBS complementada con I mg/mL BSA (0.1%)), y se diluyó posteriormente en forma serial con soluciOn amortiguadora de diluciOn hasta concentraciones molares finales que estÆn en el rango de 100 4M hasta 0.1 nM. La oxotremorina se diluyO en una forma similar.

Para medir la inhibiciOn de oxotremorina de actividad de adenilil ciclasa (AC), se adicionaron 25 pL de forskolina (concentraciOn final de 25 tM diluida en dPBS), 25 1.1 de oxotremorina diluida, y 50 pL de cØlulas a los
pozos de ensayo agonista. Para medir la capacidad de un compuesto de
prueba para bloquear la actividad AC inhibida por oxotremorina, se
adicionaron 25 pL de forskolina y oxotremorina (concentraciones finales de
25 tM y 5 [IM, respectivamente, diluidos en dPBS), 25 [LL de compuesto de
prueba diluido, y 50.iL de cØlulas para permanecer en los pozos de ensayo.

’ Las reacciones se incubaron durante 10 minutos a 37 °C y se detuvieron mediante la adiciOn de 100 p.L de soluciOn amortiguadora de
detecciOn enfriada con hielo. Las placas se sellaron, incubaron durante Ia
noche a temperatura ambiente y se contaron la maæana siguiente en un
contador de escintilaciOn lIquida PerkinElmer TopCount (PerkinElmer Inc.,
Pozoesley, MA). La cantidad de cAMP producida (pmol/pozo) se calculó con
base en los conteos observados para las muestras y estÆndaresdo cAMP, tal como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los datos son analizados mediante anÆlisis do regresiOn no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando la ecuaciOn de regresion no lineal, de competencia de un sitio. La ecuaciOn do Cheng-Prusoff es utilizada para calcular el K1, utilizando la EC50 do la curva de repuesta - concentración do oxotremorina y la concentraciôn de ensayo de oxotremorina como la KD y [L], respectivamente.

180

En este ensayo, un valor bajo de K1 indica que el compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontrO que los compuestos ejemplificados de esta invenciôn que se probaron en este ensayo tIpicamente tienen un valor de K1 de menos de aproximadamente 300 nM para bloquear la inhibición de oxotremorina de
acumulaciOn de cAMP mediada por forskolina en cØlulas de CHO-K1 que
expresan el receptor hM2. Por ejemplo, se encontrO quo el compuesto del
Ejemplo 3 tiene un valor de K, de menos de 10 nM.

B. Bloqueo del Enlace de [35S]GTPYS Mediado por Agonista

3 En un segundo ensayo funcional, la potencia funcional de los

compuestos de prueba puede ser determinada por medio de la mediciOn de
la capacidad do los compuestos para bloquear el enlace [35S]GTP’yS
estimulado por oxotremorina en cØlulas CHO-KI que expresan el receptor

hM2.

En el momento do uso, se descongelaron membranas congeladas y
se diluyeron posteriormente en soluciOn amortiguadora do ensayo con una concentraciOn final do tejido objetivo do 5-10.ig de protelna por pozo. Las membranas se homogenizaron brevemente utilizando un divisor do tojido Polytron PT-2100 y se aæadieronposteriormente a [as placas de ensayo.

El valor EC90 (concentraciOn efectiva para una respuesta maxima del 90%) para estimulaciOn do enlace do [35S]GTP’yS por medio do la oxotremorina agonista se determinó en cada exporimonto.

Para determinar la capacidad de un compuesto do prueba para inhibir
el enlace do [35S]GTPyS estimulado por oxotremorina, se adicionó lo siguiente a cada pozo do placas de 96 pozos: 25 L do solución amortiguadora do ensayo con [35S]GTP7S (0.4nM), 25 jiL de oxotremorina (EGgo) y GDP (3 p.M), 25 jiL de. compuesto do prueba diluido y 25 L de membranas celulares de CHO quo expresan el receptor hM2. Las placas de ensayo se incubaron posteriormente a 37 °C durante 60 minutos. Las placas do ensayo so filtraron sobre filtros GFIB pretratados con BSA I % utilizando un cosechador do 96 pozos PerkinElmor. Las placas so onjuagaron con

181

solución amortiguadora de lavado enfriada con hielo por 3 x 3 segundos y posteriormente se secaron con aire o al vaclo. Se adicionO lIquido de escintilaciOn Microscint-20 (50 tl-) a cada pozo, y se seIIó cada placa y se contO la radioactividad en un Topcounter (PerkinElmer). Los datos se analizaron mediante anÆlisis deregresiOn no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando la de regresiOn no lineal, de competencia de un sitio. La ecuaciOn de Cheng-Prusoff se utilizO para calcular la K1, utilizando los valores 1050 de la curva concentraciOn-respuesta para el compuesto de prueba y la concentraciOn de oxotremorina en el ensayo como la KD y [L], concentraciOn de ligando, respectivamente.

En este ensayo, un valor bajo de Ki indica que el compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontrO que los compuestos ejemplificados de esta invenciOn que se probaron en este ensayo tIpicamente tienen un valor de Ki de menos de aproximadamente 300 nM para bloquear el enlace [35S]GTP7S estimulado por oxotremorina en cØlulas CHO-K1 que expresan el receptor hM2. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del Ejemplo 3 tiene un valor de K1 de menos de 10 nM.

C. Bloqueo de la Liberación de CaIclo Mediada par Agonista a travØs de Ensayos FLIPIR

Los subtipos del receptor muscarmnico (receptores M1, M3 y M5), los cuales se acoplan a las protelnas Gq, activan la ruta de la fosfolipasa C (PLC) por enlace agonista al receptor. Como un resultado, la PLC activada hidroliza el fosfatil inositol difosfato (PIP2) a diacilglicerol (DAG) y fosfatidil-I,4,5-trifosfato (1P3), el cual a su vez genera la IiberaciOn de calcio de los depósitos intracelulares, es decir, los retIculos endoplasmÆtico y sarcoplasmÆtico. El ensayo FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) se aprovecha de este incremento en el calcio intracelular utilizando una tinta sensible a calcio (FIuo-4AM, Molecular Probes, Eugene, OR) que fluoresce cuando el calcio libre se une. Este evento de fluorescencia es medido en tiempo real por medio de FLIPR, el cual detecta el cambio en fluorescencia a partir de un monocapa de cØlulas clonadas con receptores humanos Mi y

II

M3, y de chimpancØ M5. La potencia antagonista puede ser determinada por medio de la capacidad de los antagonistas para inhibir los incrementos mediados por agonista en el calcio intracelular.

Para ensayos FLIPR de estimulación de calcio, se sembraron cØlulas CHO que expresan establemente los receptores hM1, hM3 y cM5 en placas FLIPR de 96 pozos la noche anterior a que el ensayo se realiza. Las cØlulas sembradas se lavaron dos veces mediante Celiwash (MIX Labsystems, Inc.) con soluciOn amortiguadora de FLIPR (HEPESIO mM, pH 7.4, cloruro de calcio 2 mM, probenecid 2.5 mM en Soluciôn Amortiguadora Sauna de Hank (HBSS) sin calcio y magnesio) para remover el medio de crecimiento y dejar 50 jLIpozo de soluciOn amortiguadora de FLIPR. Las cØlulas son incubadas posteriormente con 50 j.tL/pozo de FLUO-4AM 4.tM (Se preparó una soluciOn 2X) durante 40 minutos a 37 °C, 5% de diOxido de carbono. DespuØs del periodo de incubaciôn de tinta, se lavaron las cØlulas dos veces con soluciOn amortiguadora de FLIPR, dejando un volumen final de 50 jLIpozo.

Para determinar la potencia antagonista, la estimulaciOn dependiente
de dosis de liberaciOn de Ca2+ intracelular por oxotremorina se determina primero de tal forma que la potencia antagonista puede ser medida despuØs contra la estimulaciOn de oxotremorina a una concentraciOn EC90. Las cØlulas se incubaron primero con solución amortiguadora de diluciOn de compuesto durante 20 minutos, seguido por la adiciOn del agonista, lo que es desarrollado por el FLIPR. Un valor EC90 para oxotremorina se genera de acuerdo con el mØtodo detallado en la sección de medida de FLIPR y reducción de datos a continuaciOn, en conJuncion con la formula ECF = ((F/100-F)t’1/H)

*

EC50. Se preparO una concentraciOn de oxotremorina de 3
x ECF en placas de estimulaciOn de tal forma que una concentraciOn EC90 de oxotremorina se adiciona a cada pozo en las placas de ensayo de inhibiciOn antagonista.

Los parÆmetros utilizados para el FLIPR son: longitud de exposiciOn
de 0.4 segundos, energIa del laser de 0.5 vatios, longitud de onda de excitaciOn de 488 nm, y longitud de onda de emisiOn de 550 nm. La Imnea base se determinó por medio de la medida del cambio en fluorescencia

183

durante 10 segundos anteriores a la adición del agonista. DespuØs de la estimulaciOn del agonista, el FLIPR mide continuamente el cambio de fluorescencia cada 0.5 a I segundo durante 1.5 minutos para capturar el cambio do fluorescencia mÆximo.

El cambio do fluorescencia se exprosO como el mÆximo do
fluorescencia monos la fluorescencia de la Imnoa base para cada pozo. Los
datos en bruto son analizados contra el logaritmo do Ia concentración del
fÆrmaco modiante regresiOn no lineal con GraphPad Prism (GraphPad
Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo construido en (built-in

4 modelo) para dosis-respuesta sigmoidoa. Los valores de Ki antagonista so

determinaron por medio do Prism utilizando el valor EC50 de oxotremorina
como la KD y la EC90 do oxotremorina para la concontraciOn do ligando de
acuordo con la ocuaciOn do Chong-Prusoff (Cheng & Prusoff, 1973).

En oste ensayo, un valor bajo do K1 indica que el compuesto do
prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se
encontrO quo los compuestos ojemplificados do esta invonciOn que se probaron on este ensayo tIpicamento tienen un valor do Ki de menos do aproximadamente 300 nM para bloquear la liberación de calcio mediada por agonista en cØlulas CHO quo expresan establomente los recoptores hM1, hM3 y cM5. Por ejemplo, se encontrO quo el compuesto del Ejemplo 3 tiene un valor de K1 de monos de 10 nM para los rocoptores hMi, hM3 y cM5.

Ensayo de Prueba Procedimiento E
Ensayo de Placa Brillante (Flashplate) de cAMP de CØlula Total con una Linea Celular Epitelial de Pulmón que Expresa Heterólogamente el Receptor Adrenergico Humano 02

Para Ia determinaciOn do las potoncias agonistas y eficacias (actividados intrinsocas) on una IInoa celular quo oxprosa niveles endogenos del receptor adrenergico P2, se utilizó una lInoa celular epitelial de pulmón humano (BEAS-213) (ATCC CRL-9609, American Type Culture Collection, Manassas, VA) (January B, et al., British Journal of Pharmacology, 1998, 123, 4, 701-11). Las cØlulas se hicieron crecer hasta 75-90% de confluencia on medio completo, libre de suero (MEDIO LHC-9 quo contieno Epinefrina y

184

Acido RetinOico, cat 181-500, Biosource International, Camarillo, CA). El dIa antes del ensayo, el medio se cambiO a LHC-8 (sin epinefrina o Æcido retinóico, cat 141-500, Biosource International, Camarillo, CA). Los ensayos de cAMP se desarrollaron en un formato de radioimunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de ActivaciOn de Adenilil Ciclasa de Placa Brillante (Flashplate Adenilil Cyclase Activation Assay System) con [1251].. cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En el dIa del ensayo, las cØlulas se enjuagaron con PBS, se expandieron por desague con EDTA 5mM en PBS, se contaron. Las cØlulas se peletizaron mediante centrifugacion a 1,000 rpm se resuspendieron en soluciOn amortiguadora de estimulaciOn precalentada a 37 °C a una concentraciOn final de 600,000 cØlulas/mL. Las cØlulas se utilizaron a una concentraciOn final de 100,000 a 120,000 cØlulas/pozo en este ensayo. Los compuestos de prueba se diluyeron en forma serial en solución amortiguadora de ensayo (75 mMlris/HCI pH 7.4 a 25 °C, MgCl2 12.5 mM, EDTA 1 mM, BSA 0.2%) en un Beckman Biomek-2000. Los compuestos de prueba se probaron en el ensayo a 11 diferentes concentraciones, que estÆn en elrango do 10 M a 10 pM. Las reacciones se incubaron durante 10 min a 37 °C se detuvieron mediante la adiciOn do 100 jtL de solución amortiguadora de detección enfriada con hielo. Las placas se sellaron, se incubaron durante la noche a 4 ° C se contaron la maæana siguiente en un contador do escintilación Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). La cantidad de cAMP producida por mL de reacciOn so calculO con base en los conteos observados para las muestras estÆndares decAMP, tat como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los datos se analizaron mediante anÆlisis do regresiôn no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modolo de 4 parÆmetrospara dosis-respuesta sigmoidea.

En este ensayo, un valor bajo de EC50 indica quo el compuosto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se oncontrO que los compuestos ejemplificados do osta invenciOn quo so probaron en este ensayo tIpicamente tienen un valor de EC50 de menos do aproximadamente 300 nM para el receptor adrenØrgico f32. Por ejemplo, se

encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores de EC50 de menos de 10 nM.

Si se desea, la eficacia del compuesto de prueba (% Eff) se calculO a partir de la proporciOn de la Emax observada (TOPE de la curva ajustada) y
la respuesta maxima obtenida para al curva de respuesta a dosis de
isoproterenol y se expresO como %Eff relativo a isoproterenol. Los
compuestos ejemplificados de esta invención probados en este ensayo
demostraron tipicamente un %Eff mayor de aproximadamente 40.

4 Ensayo de Prueba Procedimiento F
40 Duración de Pa Broncoprotección en Modelos de Conejillo de Indias de
Broncoconstricciôn Inducida por Acetilcolina o Inducida por Histamina

Estos ensayos in vivo se emplearon para evaluar los efectos
broncoprotectores de los compuestos de prueba que exhiben tanto actividad
antagonista del receptor muscarInico y actividad agonista del receptor
adrenØrgico 32. Para aislar la actividad antagonista muscarInica en el modelo
de broncoconstricciOn inducida por acetilcolina, se administrô a los animales
propanolol, un compuesto que bloquea la actividad del receptor 1, antes de
la administraciOn de acetilcolina. La duración de la broncoprotección en el
, modelo de broncoconstricciOn inducida por histamina refleja actividad
agonista del receptor adrenergico f32.

Se identificaron individualmente grupos de 6 conejillos de indias
machos (Duncan-Hartley (HsdPoc:DH) Harlan, Madison, WI) que pesaban
entre 250 y 350 g mediante tarjetas de jaula. A lo largo del estudio, se
permitiO a los animales acceso a comida y agua ad libitum.

Los compuestos de prueba se administraron via inhalaciOn durante 10 minutos en una cÆmara deexposiciOn a dosificaciOn de cuerpo entero (R&S Molds, San Carlos, CA). Las cÆmarasde dosificaciOn se arreglaron de forma que un aerosol se liberaba simultÆneamente a 6 cÆmaras individuales a partir de un tubo de union multiple central. Los conejillos de indias se expusieron a un aerosol de un compuesto de prueba o vehiculo (WFI). Estos aerosoles se generaron a partir de soluciones acuosas utilizando un LC Star

HIN

Nebulizer Set (Modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) dirigido por una mezcla de gases (CO2 = 5%, 02 = 21% y N2 = 74%) a una presiOn de 22 psi (1053.4 Pa). El flujo de gas a travØs del nebulizador a esta presion de operacion fue aproximadamente 3 L/minuto. Los aerosoles generados se dirigieron dentro de las cÆmaras porpresión positiva. No se utilizó dilución con aire durante Ia liberación de las soluciortes en aerosol. Durante la nebulizaciôn de 10 minutos, se nebulizO aproximadamente 1.8 mL soluciOn. Este valor se midiO gravimØtricamente mediante la comparaciOn de los pesos pre-y pos-nebulizaciOn del nebulizador cargado.

Los efectos broncoprotectores de los compuestos de prueba administrados via inhalaciOn se evaluaron utilizando pletismografla de cuerpo entero a las 1.5, 24, 48 y 72 horas pos-dosis.

Cuarenta y cinco minutos previos al inicio de la evaluaciOn pulmonar, cada conejillo de indias se anestesiO con una inyección intramuscular de cetamina (43.75 mg/kg), xilazina (3.50 mg/kg) y acepromazina (1.05 mg/kg). DespuØs de que el sitio quinrgico se afeitó y limpiO con alcohol 70%, se realizó una incision de linea media de 2-3 cm del aspecto ventral de la nuca. Entonces, se aislô la vena yugular y se canulO con un catØter de polietileno relleno con solución salina (PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD) para permitir las infusiones intravenosas de acetilcolina (Ach) a histamina en la soluciOn salina. Se diseccionó en forma libre Ia traquea y se canuló con un tubo de teflOn de 14G (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Si es requerido, se mantiene la anestesia para inyecciones intramusculares adicionales de la mezcla anestØsica anteriormente mencionada. La profundidad de la anestesia se monitoreO y ajustO si el animal respondla a la opresiOn de su pata 0 si la rata de respiraciOn era mayor que 100 respiraciones/minuto.

Una vez se completaron las canulaciones, se colocO al animal dentro
de un pletismOgrafo (#PLY3I 14, Buxco Electronics, Inc., Sharon, CT) y se insertO una cÆnula depresiOn esofagica (PE-160, Becton Dickinson, Sparks, MD) para medir la presion de direcciOn pulmonar (presiOn). Se unió el tubo traqueal de teflOn a la entrada del pletismografo para permitir que el conejillo de indias respirara aire ambiental del exterior de la cÆmara. La cÆmara se

187

sellO posteriormente. Se utilizO una IÆmparade calentamiento para mantener la temperatura corporal y los pulmones del conejillo de indias se inflaron 3 veces con 4 mL de aire utilizando una jeringa de calibración de 10 mL (#5520 Series, Hans Rudolph, Kansas City, MO) para asegurar que las vIas respiratorias inferiores no colapsaran y quo el animal no sufriera de hiperventilaciOn.

Una vez se determinO que los valores de Ilnea base estÆn dentro del rango de 0.3 - 0.9 mL/cm H20 para conformidad y dentro del rango de 0.1 - 0.199 cm H20/mL por segundo para resistencia, se inició la evaluación pulmonar. Un programa de computador de medida pulmonar Buxco facilitô la recolecciOn y derivaciOn de los valores pulmonares.

El comienzo de este programa iniciO el protocolo experimental y la recolecciOn do datos. Los cambios en el volumen quo ocurren durante el tiempo dentro del pletismografo con cada respiraciOpn so midieron via un
transductor de presiOn Buxco. Par media de la integracion de esta seæal
durante el tiempo, so calculO una medida del flujo para cada respiracion.
Esta seæal, junto con los cambios de presion de direcciOn pulmonar, los
cuales se recolectaron utilizando un transductor de presiOn Sensym
(#TRD4I00), se conectaron via un preamplificador Buxco (MAX 2270) a una

I interfase de recolección do datos (#5FT3400 y SFT3813). Todos los demÆs

parÆmetrospulmonares se derivaron do estas dos entradas.

Los valores de la Ilnea base se recolectaron durante 5 minutos,
tiempo despuØs del cual los conejillos do indias so retaron con Ach a
histamina. Cuando so evaluaron los efectos muscarInicos antagonistas, se
administrO propanolol (5 mg/Kg, iv) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 15
minutos antes del reto con Ach. Se infundiO Ach (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (0.1 mg/mL) intravenosamente durante I minuto desde la bomba de una jeringa (sp2l0iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) on las siguientes dosis y tiempos prescritos a partir del comienzo del experimento: 1.9.ig/minuto a losS minutos, 3.8 g/minuto a los 10 minutos, 7.5 p.g/minuto a los 15 minutos, 15.0 j.ig/minuto a los 20 minutos, 30.tg/minuto a los 25 minutos y 60 p.g/minuto a los 30 minutos. Alternativamente, so evaluO la broncoprotecciOn do los compuostos do pruoba en 01 modelo de

188

sometimiento de acetilcolina sin pretratamiento con un compuesto bloqueador beta.

Cuando se evaluaron los efectos agonistas del receptor adrenergico
P2 de los compuestos de prueba, se infundiO histamina (25 p.g/mL) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) intravenosamente durante I minuto desde la bomba de una jeringa a las siguientes dosis y tiempos prescritos desde el comienzo del experimento: 0.5 g/minuto a los 5 minutos, 0.9 jtg/minuto a los 10 minutos, 1.9 pg/minuto a los 15 minutos, 3.8.tg/minuto a los 20 minutos, 7.5 g/minuto a los 25 minutos y 15 J2g/minuto a los 30 minutos. Si la resistencia o conformidad no han regresado a los valores de la Ilnea base a los 3 minutos despuØs de cada dosis de Ach o histamina, los pulmones del conejillo de indias se inflaron 3 veces con 4 mL de aire desde una jeringa de calibraciOn de 10 mL. Los parÆmetros pulmonares registrados incluyen la frecuencia de la respiración.(respiraciones/minuto), conformidad (mLIcmH20) y resistencia pulmonar (cm H20/mL por segundo). Una vez las medidas de funciôn pulmonar se completaron en el minuto 35 de este protocolo, se removiO el conejillo de indias del pletismOgrafo y se eutanizO por medio de asfixia con diOxido de carbono.

Los datos se evaluaron en una de dos formas:

(a) Resistencia pulmonar (RL, cm H20/mL por segundo) se calculó a partir de la proporciOn de "cambio en la presiOn" a "el cambio en el flujo". La respuesta RL a ACh (60 pgImin, lH) se computó para los grupos del vehIculo y el compuesto de prueba. La respuesta promedio ACh en los animales tratados con vehIculo, a cada tiempo de pre-tratamiento, se calculó y utilizó para computar el % de inhibiciOn de respuesta ACh, en el tiempo de pro-tratamiento correspondiente, en cada dosis de compuesto de prueba. Las curvas de dosis de inhibición-respuesta para ’RL’ se ajLIstaron con una ecuaciOn logistica de cuatro parÆmetrosutilizando GraphPad Prism, versiOn 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California) para estimar la ID50 broncoprotectora (dosis requerida para inhibir la respuesta broncoconstrictora de ACh (60 tg/min) en un 50%). La ecuaciOn utilizada es la siguiente:

189

Y = Mm +(Max-Min)/(1 +1 0((Iog 1D50-X) * Pendiente))

donde X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta (% de lnhibición de
ACh inducida incrementada en RL). Y comienza en un Min y se aproxima asintOticamente a un Max con una forma sigmoidea.

(b) La cantidad PD2, que se define como la cantidad de Ach o
histamina necesaria para causar un doblamiento de la Ilnea base de la
resistencia pulmonar, se calculO utilizando los valores de resistencia

16 pulmonar derivados del flujo y la presiOn sobre un rango de retos de Ach o (16 histamina utilizando la siguiente ecuación (derivada de la ecuación utilizada

para calcular los valores de PC20 en la clInica (ver Am. Thoracic Soc, 2000):

PD2 = antilog [log C1 + (log C2 - log Ci)(2R0 - R1)/R2 - R1]

donde:

C1 = concentraciOn de Ach o histamina que precede a C2
C2 = concentraciOn de Ach o histamina resultante en al menos un incremento
de 2 veces en la resistencia pulmonar (RL)
Ro = valor de la Ilnea base de RL
R1 = valor de RL despuØs de C1
R2 = valor de RL despuØs de C2

El anÆlisis estadIsticode los datos se desarrollô utilizando una prueba
t de Student de dos colas. Un valor P < 0.05 se considerO significativo.

Los compuestos ejemplificados de esta invenciOn que se probaron en
este ensayo produjeron tipicamente un efecto broncoprotector dependiente de dosis contra Ia broncoconstricción inducida p0 MCh y la broncoconstricciOn inducida por His. Generalmente, los compuestos de prueba que tiene una potencia (1D50 en una pos-dosis de 1.5 h) de menos de aproximadamente 300 p.g/mL para broncoconstricciOn inducida por ACh y menos de aproximadamente 300 p.g/mL para broncoconstricción inducida por His en este ensayo son generalmente preferidos. Por ejemplo, se encontrO que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen una ID50 menor

190

de aproximadamente 100 tg/mL para broncoconstricciOn inducida por ACh y una ID50 menor de aproximadamente 100 jig/mL para broncoconstricciOn inducida por His en una pos-dosis de 1.5 horas.

Adicionalmente, los compuestos de prueba que tienen una duraciOn
(PD T112) de actividad broncoprotectora de al menos aproximadamente 24 horas en este ensayo son generalmente preferidos. A forma de ejemplo, se encontrO que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen un PD T112 de al menos aproximadamente 24 horas pos-dosis.

I Ensayo de Prueba Procedimiento G

Modelo Einthoven para la Medición de Cambios en la Ventilación en Conejillos de Indias

La actividad broncodilatora de los compuestos de prueba se evaluô en
un modelo de conejillo de indias anestesiado (el modelo Einthoven), el cual
utiliza la presion de ventilaciOn como una medida sustituta de la resistencia
de las vias respiratorias. Ver, por ejemplo, Einthoven (1892) Pfugers Arch.
51: 367- 445; y Mohammed et al. (2000) Pu/rn Pharmaco! Ther. 13 (6): 287-
92. En este modelo, se asegurO la actividad antagonista muscarmnica y
agonista P2 mediante la determinaciOn de los efectos protectores contra la

I broncoconstricción inducida por metaholina (MCh) e inducida por histamina

(His).

Este ensayo se condujo utilizando conejillos de indias Duncan-Hartley
(Harlan, Indianapolis, IN), que pesaban entre 300 y 400 g.

El compuesto de prueba o vehIculo (esto es, agua estØril) se dosificó
mediante inhalaciOn (IH) durante un periodo de tiempo de 10 minutos en una
cÆmara de exposiciOn a dosificaciOn de cuerpo entero (R+S Molds, San Carlos, CA) utilizando 5 mL de soluciOn de dosificaciOn. Los animales se expusieron a un aerosol, que se generO a partir de un LC Star Nebulizer Set (Modelo 22F51, PAR[ Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) dirigiendo mediante Bioblend una mezcla de gases (5% CO2; 21% 02; y 74% NO a una presiOn de 22 psi (1053.6 Pa). La funciOn pulmonar se evaluO en diferentes puntos de tiempo despuØs de la inhalaciOn de la dosificaciOn.