Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE N° 05-79299

54. TÍTULO "DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENERGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARINICO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D A61K31/40 A61K31/445 A61P11/06

71. SOLICITANTE THERAVANCE? INC.

DOMICILIO SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 10 AGO 2005

SS

(FORMA P 10)

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079299 00000000 Folios: 461
Fecha (AMD): 2005-08-10 17:01:58
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 14-09-05

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **THERAVANCE, INC.** Dirección: 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: MAMMEN, Mathai; DUNHAM, Sarah; HUGHES, Adam; LEE, Tae Weon; HUSFELD, Craig; STANGELAND, Eric y CHEN, Yan. Dirección: 5 Barcelona Circle, Redwood Shores, CA 94065; 10 Hawksburn Road South Yarra 3141, Victoria; 1221 Judson Street Belmont, California 94002; 425 Grant Avenue # 31 Palo Alto, CA 94306; 3811 Farm Hill Boulevard, Redwood City, CA 94061; 896 Corona Drive, Pacifica, CA 94044 y 1421 Bellevue Avenue, # 201 Burlingame, CA 94010. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Australia.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449 Fecha: 13/02/04

Publicación Internacional No. WO 2004/074246 A2 Fecha: 02/09/04

(6) **Título (54) "DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO"**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D A61K 31/445 A61K 31/40 A61P 11/06

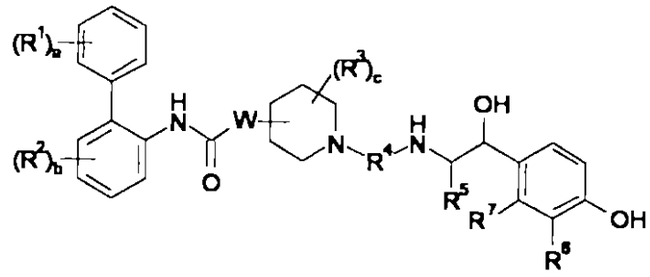
(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	14/02/03	60/447,843
	US	01/05/03	60/467,035

(9) Comprobante de Pago No. 05 - 56,994 **Fecha:** 01-08-05

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Notificación del Registro de cambio de dirección de DUNHAM, Sarah; HUGHES, Adam y LEE, Tae Weon con su traducción; Notificación del Registro de Adición del Inventor CHEN Yan con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción, Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones y Opinión Escrita con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079299 36588898 Folios: 461
Fecha (AMD): 2005-08-10 17:01:58
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 56,994
FECHA : AGOSTO 1 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36588898	01/08/2005	5,340,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, **THERAVANCE, INC.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

The undersigned, **THERAVANCE, INC.**, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

con domicilio en **901 Gateway Boulevard**
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

domiciled at **901 Gateway Boulevard**
South San Francisco, CA 94080
United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we ratify and declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

Given and signed this 18th of August 2004.

By: _____
Jeffrey A. Hagenah, Ph. D., Esq.
Assistant Secretary
THERAVANCE, INC.

(see attached Notarial certificate)

28 SET 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Barbara Bryant*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Barbara Bryant, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 14th day of September 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 208532*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 SET 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY Sandra L. Snell

NP-24 A (REV. 1-03)

CALIF RNIA ALL-PURPOSE A KN WLEDGMENT

State of California
County of San Mateo } ss.

On August 18, 2004 (Date), before me, Barbara Bryant, Notary Public (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),
personally appeared Jeffrey A. Hagenah (Name(s) of Signer(s)),

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the Instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Barbara Bryant
Signature of Notary Public

BARBARA BRYANT
Commission # 1274669
Notary Public — California
San Mateo County
My Comm. Expires Sep 17, 2004

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document
Title or Type of Document: Power of Attorney - Colombia
Document Date: N/A Number of Pages: 1
Signer(s) Other Than Named Above: N/A

Capacity(ies) Claimed by Signer
Signer's Name: Jeffrey A. Hagenah
☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): Assistant Secretary
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other:
Signer Is Representing: Theravance, Inc.

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. *Country: United States of America*

This public document:

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

Certified

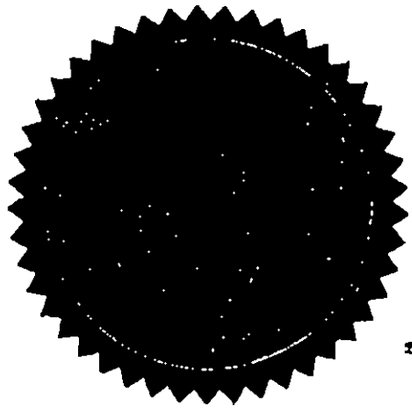
5. *at Dover, Delaware*

6. *the seventeenth day of August, A.D. 2004*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0233694*

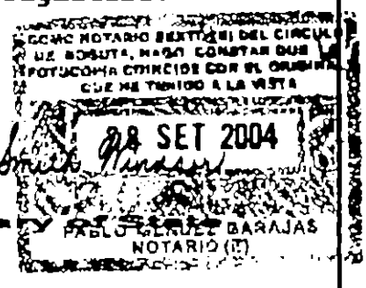
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

Secretary of State



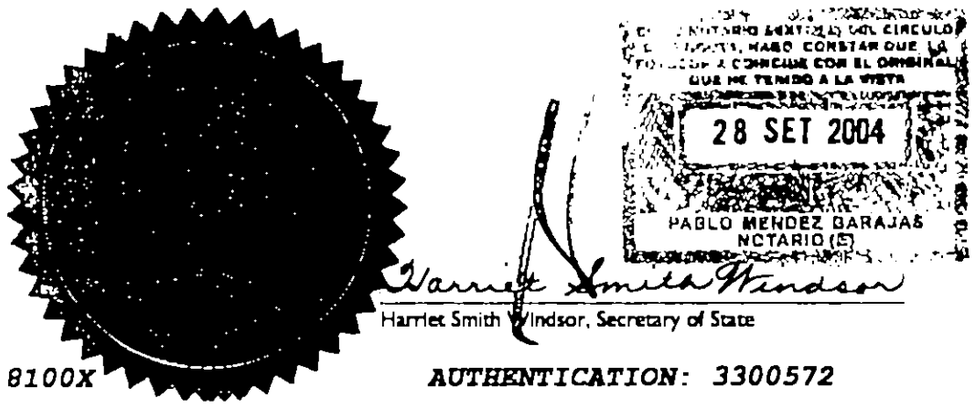
Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED ARE TRUE AND CORRECT COPIES OF ALL DOCUMENTS FILED FROM AND INCLUDING THE RESTATED CERTIFICATE OF "THERAVANCE, INC." AS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE.

THE FOLLOWING DOCUMENTS HAVE BEEN CERTIFIED:

RESTATED CERTIFICATE, FILED THE ELEVENTH DAY OF MAY, A.D. 2004, AT 12:25 O'CLOCK P.M.



2684234 8100X

040602122

AUTHENTICATION: 3300572

DATE: 08-17-04

State of Delaware
Secretary of State
Division of Corporations
Delivered 12:25 PM 05/11/2004
FILED 12:25 PM 05/11/2004
SRV 040341963 - 2684234 FILE

RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF
THERAVANCE, INC.

(Pursuant to Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware)

Theravance, Inc., a corporation organized and existing under and by virtue of the provisions of the General Corporation Law of the State of Delaware (the "General Corporation Law").

DOES HEREBY CERTIFY:

FIRST: That the name of this corporation is Theravance, Inc. and that this corporation was originally incorporated pursuant to the General Corporation Law on November 19, 1996 under the name Advanced Medicine, Inc.

SECOND: That the Board of Directors duly adopted resolutions proposing to further amend and restate the Restated Certificate of Incorporation of this corporation, declaring said amendment and restatement to be advisable and in the best interests of this corporation and its stockholders, and authorizing the appropriate officers of this corporation to solicit the consent of the stockholders therefor, which resolution setting forth the proposed amendment and restatement is as follows:

RESOLVED, that the Restated Certificate of Incorporation of this corporation be further amended and restated in its entirety as follows:

ARTICLE I

The name of this corporation is Theravance, Inc.

ARTICLE II

The address of the registered office of this corporation in the State of Delaware is 15 East North Street, in the City of Dover, County of Kent. The name of its registered agent at such address is Incorporating Services, Ltd.

ARTICLE III

The nature of the business or purposes to be conducted or promoted is to engage in any lawful act or activity for which corporations may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

ARTICLE IV

A. Classes of Stock. This corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock," "Class A Common Stock" and

28 SET 2004

"Preferred Stock." The total number of shares that this corporation is authorized to issue is 193,900,000 shares. 175,000,000 shares shall be Common Stock, 13,900,000 shares shall be Class A Common Stock, and 5,000,000 shares shall be Preferred Stock, each with a par value of $0.01 per share.

B. Rights, Preferences and Restrictions of Preferred Stock. The Preferred Stock authorized by this Restated Certificate of Incorporation may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, in the resolution or resolutions adopted by the Board of Directors providing for the issue of any wholly unissued series of Preferred Stock, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them, and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

C. Common Stock and Class A Common Stock. The rights, preferences, privileges and restrictions granted to and imposed on the Common Stock and Class A Common Stock are as set forth below in this Section C of this Article IV(C).

1. Dividend Rights. Subject to the prior rights of holders of all classes of stock at the time outstanding having prior rights as to dividends, if any, the holders of the Common Stock and Class A Common Stock shall be entitled to receive, when and as declared by the Board of Directors, out of any assets of this corporation legally available therefor, such dividends as may be declared from time to time by the Board of Directors and shall share equally on a per share basis in all such dividends and other distributions. In the case of dividends or other distributions payable in stock of the corporation including, distributions pursuant to stock splits or divisions of the stock of the corporation which occur after the initial issuance of Class A Common Stock, only shares of Common Stock shall be paid or distributed with respect to Common Stock and only shares of Class A Common Stock shall be paid or distributed with respect to Class A Common Stock. In the case of any combination or reclassification of the Common Stock or the Class A Common Stock, the shares of the Common Stock or the Class A Common Stock, as the case may be, shall also be combined or reclassified so that the number of shares of Common Stock outstanding immediately following such combination or reclassification shall bear the same relationship to the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such combination or reclassification as the number of shares of Class A Common Stock outstanding immediately following such combination or reclassification bears to the number of shares of Class A Common Stock outstanding immediately prior to such combination or reclassification.

2. Liquidation Rights. Upon the liquidation, dissolution or winding up of this corporation, subject to the prior rights of holders of all classes of stock at the time outstanding having prior rights, if any, the assets of this corporation shall be distributed among

QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
NOTARIO(S)

the holders of Common Stock and Class A Common Stock pro rata based on the number of shares of Common Stock and Class A Common Stock held by each.

3. Voting Rights. Except as set forth in Section C.10 of this Article IV, the Common Stock and Class A Common Stock shall vote together on matters as a single class and the holder of each share of Common Stock and the holder of each share of Class A Common Stock shall each have the right to one vote for each such share, and shall be entitled to notice of any stockholders' meeting in accordance with the bylaws of this corporation, and shall be entitled to vote upon such matters and in such manner as may be provided by law. The number of authorized shares of Common Stock and Class A Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares thereof then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of this corporation entitled to vote, irrespective of the provisions of Section 242(b)(2) of the General Corporation Law.

4. Redemption. Subject to the provisions of the Governance Agreement, dated as of May 11, 2004, among this corporation, SmithKline Beecham Corporation, a Pennsylvania corporation ("GSK"), GlaxoSmithKline plc, an English public limited company ("Glaxo") and Glaxo Group Limited, a limited liability company organized under the laws of England and Wales, as such agreement may be amended from time to time (such agreement, as amended from time to time, the "Governance Agreement"), fifty percent (50%) of the then Callable/Puttable Shares (as defined below in Section C.11 of this Article IV) may be redeemed (the "Call"), out of funds legally available therefor, at the price and upon the terms and conditions set forth below. Pursuant to the Governance Agreement, GSK is required to inform the Company, in the period between June 1, 2007 and July 1, 2007, in writing whether or not it desires to exercise the Call as of the close of business on July 1, 2007 pursuant to this Section C.4. If GSK does request the Call, it shall provide the desired Call Date in such notice, which date shall not be later than July 31, 2007. Upon the occurrence of the Call pursuant to this Section 4, each holder of Callable/Puttable Shares shall receive the Call Price (as defined below) for fifty percent (50%) of the Callable/Puttable Shares held by such holder in accordance with the provisions of this Section C.4 and the Governance Agreement. The Class A Common Stock shall not be callable or redeemable.

(a) Call Price. The call price shall be $35.00 per share of Common Stock that constitutes a Callable/Puttable Share (the "Call Price"), subject to adjustments pursuant to paragraph (c) of this Section 4.

(b) Call Notice. Notice of the Call shall be given through the mailing by the corporation of a notice that the Call will occur (the "Call Notification"), postage prepaid, to the holders of record of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares at their respective addresses then appearing on the books of the corporation, not more than thirty nor less than ten calendar days prior to Call Date, but neither failure to mail such notice nor any defect therein or in the mailing thereof shall affect the validity of the Call.

(c) Adjustments. If the corporation shall at any time after the initial issuance of any Common Stock pay any dividend on Common Stock payable in Common Stock or effect a subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each case, the Call Price

QUE ME FUE DADO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

shall be adjusted by multiplying the Call Price by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common Stock in cash, securities or other property other than Common Stock, the Call Price shall be reduced by the per share value of such cash, securities or other property. The Independent Directors (as defined in the Governance Agreement) shall determine in good faith the value of any non-cash dividend for purposes of the Call or the Call Price set forth in the immediately preceding sentence.

(d) Condition to the Corporation's Obligations. Notwithstanding any other provision of this Article IV, the corporation's obligation to pay the Call Price in respect of shares of Common Stock with respect to which the Call Notification has been given (and to deposit with the Depositary (as defined below) funds pursuant to Section C.6(a) of this Article IV) shall be conditioned upon the corporation's having received from GSK or Glaxo, or any other affiliate of GSK, the sum of (i) funds in an amount equal to the product of 50% of the Callable/Puttable Shares existing on the Call Date multiplied by the Call Price, and (ii) such additional funds, if any, sufficient to permit the corporation to redeem the shares of Common Stock with respect to which the Call Notification has been given without violating Section 160 of the Delaware General Corporation Law, any bankruptcy or insolvency law or any other law or regulation for the protection of creditors (collectively, the sum of (i) and (ii) is referred to as the "Call Amount"). The corporation shall only use the funds received from GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call pursuant to this Section C.4.

(e) Enforcement of GSK Obligations. The corporation shall be mandatorily obligated to take (and shall have no corporate power or capacity not to take) such action as may be necessary to enforce the obligations of GSK and Glaxo and their affiliates to pay the Call Amount upon receipt of notice from GSK that it intends to exercise the Call, including, without limitation, all actions required to cause GSK and Glaxo and their affiliates to perform their respective obligations under Section 3.1 of the Governance Agreement.

5. Put by Holders. Unless the Call has been previously exercised, during the Put Period (as defined below), each holder shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall have the option (the "Put") to require the corporation to redeem up to fifty percent (50%) of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares held by such holder.

(a) Put Price. In connection with the exercise of the Put by any holder of Common Stock that constitutes Callable/Puttable Shares, the corporation shall redeem each share of Common Stock subject to the Put Notice at a put price per share equal to $12.50 (the "Put Price"), subject to adjustment pursuant to Section C.5(c) of this Article IV. Each holder of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall have the right to require the corporation to redeem up to fifty percent (50%) of such holder's shares of Common Stock by delivery of the Put Notice (as defined below) during the Put Period to the corporation or the Depositary (as defined below) electing to have up to fifty percent (50%) of the shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares held by such holder redeemed by the corporation, accompanied by a certificate or certificates representing such shares

LOS USTED ARRIBA MENCIONADO ES COPIA FOTOSTATICA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARRIOS
NOTARIO (E)

(b) Put Notice. At least ten and not more than thirty days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event (as defined below) giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date), the corporation shall mail the Put Notification (as defined below) to each holder of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares at such holder's address as it appears on the transfer books of the corporation at the address for such holder set forth in the records of the corporation, with a form of Put Notice to be used by such holder in exercising the Put. The Put Notification shall comply in all respects with applicable provisions of the Securities Exchange Act as in effect at the time the Put Notification is given. A notice similar to the Put Notification shall be given by the corporation by publication in the *Wall Street Journal* at least ten and no more than thirty days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put, in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date). If the corporation shall fail to give the Put Notification to the holders of Common Stock at least ten days prior to the beginning of the Put Period or, in the event of an acceleration of the Put in accordance with the terms of Section C.7 of this Article IV, as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than the tenth day following such date), as provided herein, the rights of the holders of Common Stock shall not be prejudiced thereby and the Put shall nevertheless become exercisable at the beginning of the Put Period as herein provided but the expiration of the Put Period shall be extended to that date which is thirty-five Business Days (as defined below), or, in the event of such acceleration, sixty-five Business Days, from the date the Put Notification is given to holders of Common Stock. To facilitate the giving of the Put Notification to the holders of Common Stock, the Board of Directors may fix a record date for determination of holders of Common Stock entitled to be given the Put Notification, which record date may not be more than five days prior to the date the Put Notification is given pursuant to this paragraph (b).

(c) Adjustments. If the corporation shall effect a subdivision or combination of the Common Stock (by reclassification or otherwise) into a greater or lesser number of shares of Common Stock, then in each such case the Put Price shall be adjusted by multiplying the Put Price in effect immediately prior to such event by the ratio of the number of shares of Common Stock outstanding immediately prior to such event to the number of shares of Common Stock outstanding immediately after such event. If the corporation shall at any time declare or pay any dividend on Common Stock in cash, securities or other property other than Common Stock, the Put Price shall be reduced by the per share value of such dividend. The Independent Directors shall determine in good faith the value of any non-cash dividend for purposes of the Put or the Put Price set forth in the immediately preceding sentence.

(d) Condition to the Corporation's Obligations. Notwithstanding any other provision of this Article IV, the corporation's obligation to pay the Put Price in respect of shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised (and to deposit with the Depositary funds pursuant to Section C.6(a) of this Article IV) shall be conditioned upon the corporation's having received from GSK, Glaxo, or any of their affiliates, the sum of (i) funds in an amount equal to the product of the number of shares of Common Stock

28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

that constitute Callable/Puttable Shares with respect to which the Put has been properly exercised multiplied by the Put Price, and (ii) such additional funds, if any, sufficient to permit the corporation to redeem the shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised without violating Section 160 of the Delaware General Corporation Law, any bankruptcy or insolvency law or any other law or regulation for the protection of creditors (collectively, the sum of (i) and (ii) is referred to as the "Put Amount"). In addition, the corporation shall be relieved of any obligation to pay the Put Amount in the event that GSK shall offer to purchase 50% of the outstanding shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares from each holder of such shares at a price per share equal to the Put Price. The corporation shall only use the funds received from GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Put pursuant to this Section C.5. Notwithstanding anything to the contrary in this Restated Certificate of Incorporation, in no event shall the amount required to be paid by GSK to the corporation and/or to holders of Common Stock in connection with the Put exceed $525,000,000.

(e) Enforcement of GSK Obligations. The corporation shall be mandatorily obligated to take (and shall have no corporate power or capacity not to take) such action as may be necessary to enforce the obligations of GSK, Glaxo and their affiliates to pay the Put Amount (and any other amounts payable pursuant to Section 3.4 of the Governance Agreement), including, without limitation, all actions required to cause GSK, Glaxo and their affiliates to perform their respective obligations under Section 3.4 of the Governance Agreement.

6. Procedures.

(a) Payment. (i) In the event the Call is exercised by GSK, the corporation shall deposit or cause to be deposited the aggregate Call Price (in each case, together with accrued and unpaid dividends to such date) with the Depositary, in trust for payment and issuance to the holders of the Common Stock, and deliver irrevocable written instructions authorizing the Depositary to apply such deposit solely to the payment of the Call Price. The corporation shall deposit the aggregate Call Price and any declared and unpaid dividends: (x) on or prior to the second Business Day prior to the Call Date, if GSK has short-term credit ratings of not less than A-1 from Standard & Poor's Rating Services ("S&P") and not less than P-1 from Moody's Investors Service, Inc. ("Moody's") at the time of GSK gives notice of its intention to exercise the Call pursuant to Section C.4 of this Article IV, or (y) on or prior to the date any Call Notification is first sent or given, if GSK's short credit ratings are less than A-1 from S&P or less than P-1 from Moody's at the time that GSK gives its notice pursuant to Section C.4 of this Article IV (the "Call Price Deposit Date"), provided that the corporation shall have received the aggregate Call Price from GSK or Glaxo at least one Business Day prior to the Call Price Deposit Date. Each holder of shares of Common Stock will be paid the Call Price for their shares of Common Stock within three Business Days following the surrender of the certificate or certificates representing such shares to the Depositary together with a properly executed letter of transmittal covering such shares; provided, however, the consideration payable to a holder an option, warrant, right or other security described in Section 3.3 of the Governance Agreement shall be paid upon the date of conversion, exercise or exchange of such option, warrant, right or security. The corporation's written instructions to the Depositary may provide that any of such deposit remaining unclaimed, at the expiration of two years after the date fixed for the Call by the holder of any shares of Common Stock subject to the Call be [illegible]

28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

returned to the corporation and revert to the general funds of the corporation, after which return such holder shall have no claim against the Depositary but shall have a claim as an unsecured creditor against the corporation for the Call Price together with accrued and unpaid dividends to such redemption date, without interest; provided, however, such two year period shall be extended with respect to any holder of options, warrants, rights or securities described in Section 3.3 of the Governance Agreement until such time as the time period to convert, exercise or exchange such options, warrants, rights or securities has lapsed. The Call Notification having been duly given, or the Depositary having been irrevocably authorized by the corporation to give said notice, and the Call Price (together with accrued and unpaid dividends to such redemption date) having been deposited, all as aforesaid, then all shares of Common Stock with respect to which such deposit shall have been made pursuant to exercise of the Call shall forthwith, whether or not the date fixed for the Call shall have occurred or the certificates for such shares of Common Stock shall have been surrendered for cancellation, be deemed no longer to be outstanding for any purpose, and all rights with respect to such shares shall thereupon cease and terminate, except the right of the holders of such shares to receive, out of such deposit in trust, on the redemption date, the Call Price (together with accrued and unpaid dividends to such redemption date) to which they are entitled, without interest. The Company will issue to GSK (or to its designated Affiliate), on the Call Date as specified in the Call Notification, a number of duly authorized and validly issued shares of Class A Common Stock equal to the number of shares of Common Stock acquired thereby by the Company upon cancellation of the Common Stock subject to the Call

(ii) Promptly following the end of the Put Period, the corporation shall deposit or cause to be deposited with the Depositary the funds and shares in amounts sufficient to pay the Put Price for all shares of Common Stock with respect to which the Put has been properly exercised and for which certificates representing such shares, together with a properly executed Put Notice, have been surrendered to the Depositary. Each holder of shares of Common Stock who has properly exercised the Put, and who has surrendered the shares of Common Stock with respect to which the Put has been exercised, together with a properly executed Put Notice, shall be paid and issued the Put Price promptly following the end of the Put Period. A new certificate representing the shares of Common Stock not subject to the Put shall be issued to the holder of such shares. The corporation will issue to GSK (or to its designated Affiliate), on the date of cancellation of the Common Stock redeemed by the Company pursuant to the Put (which date shall be no later than five Business Days following the end of the Put Period), a number of duly authorized and validly issued shares of Class A Common Stock equal to the number of shares of Common Stock acquired thereby by the Company.

(iii) Any Depository selected by the corporation shall have short-term credit ratings of not less than A-1 from S&P and not less than P-1 from Moody's, and shall have long-term credit ratings of not less than AA from S&P and not less than Aa2 from Moody's. The Depositary shall invest any and all funds in accordance with this Section in short-term United States government securities and shall distribute any income from such investments to GSK or Glaxo upon its demand.

(iv) The shares of Common Stock to be redeemed from each stockholder pursuant to the Put or the Call, as the case may be, shall be redeemed pro rata with respect to the number of shares represented by each certificate held by such stockholder.

NOTARIO SESENTA (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
QUE SE TENDIDO A LA VISTA
26 OCT 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(v) The corporation shall only use the funds received by GSK, Glaxo or their Affiliates to fund the Depositary for the purposes of effecting the Call or the Put, as the case may be.

(b) Redeemed Shares. All shares of Common Stock redeemed by the corporation pursuant to the Call or the Put, as the case may be, shall be retired and cancelled promptly after the redemption thereof and may not be reissued.

7. Default. Unless the Call has been previously exercised, if, prior to the last day of the Put Period, (i) the corporation shall file a voluntary petition in bankruptcy, or seek reorganization, in order to effect a plan or other arrangement with creditors or any other relief under the Bankruptcy Reform Act, Title 11 of the United States Code, as amended or recodified from time to time (the "Bankruptcy Code"), or under any state or federal law granting relief to debtors, whether now or hereafter in effect, or (ii) any involuntary petition or proceeding pursuant to the Bankruptcy Code or any other applicable state or federal law relating to bankruptcy, reorganization or other relief for debtors is filed or commenced against the corporation and the same is not dismissed within thirty days, or the corporation shall file an answer admitting the jurisdiction of the court and the material allegations of any involuntary petition, or (iii) the corporation shall be adjudicated a bankrupt, or an order for relief shall be entered by any court of competent jurisdiction under the Bankruptcy Code or any other applicable state or federal law relating to bankruptcy, reorganization or other relief for debtors, then, and upon the occurrence of such event (an "Insolvency Event"), without notice of any kind whatsoever, the Put shall thereupon become immediately exercisable by the holders of shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares until the end of the Put Period.

8. Optional Conversion. Each share of Class A Common Stock outstanding immediately following (i) the date of redemption of the Common Stock pursuant to the Call or (ii) the close of business on the last day of the Put Period (in either case, the "Call/Put Termination Date"), shall, upon the written request of the holder of shares of Class A Common Stock, be converted into one share of Common Stock in accordance with the terms and conditions set forth below. All shares of Class A Common Stock converted by the corporation pursuant to this Section C.8. shall be retired and cancelled. No shares of Class A Common Stock shall be issued after the Call/Put Termination Date.

(a) Mechanics of Conversion. Before any holder of Class A Common Stock shall be entitled to voluntarily convert the same into shares of Common Stock, he or she shall surrender the certificate or certificates therefor, duly endorsed, at the office of this corporation or of any transfer agent for the Class A Common Stock, and shall give written notice to this corporation at its principal corporate office, of the election to convert the same and shall state therein the name or names in which the certificate or certificates for shares of Common Stock are to be issued. This corporation shall, as soon as practicable thereafter, issue and deliver at such office to such holder of Class A Common Stock, or to the nominee or nominees of such holder, a certificate or certificates for the number of shares of Common Stock to which such holder shall be entitled as aforesaid. Such conversion shall be deemed to have been made immediately prior to the close of business on the date of such surrender of the shares of Class A Common Stock to be converted, and the person or persons entitled to receive the shares of

QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ CARAJAS
NOTARIO (E)

Common Stock issuable upon such conversion shall be treated for all purposes as the record holder or holders of such shares of Common Stock as of such date.

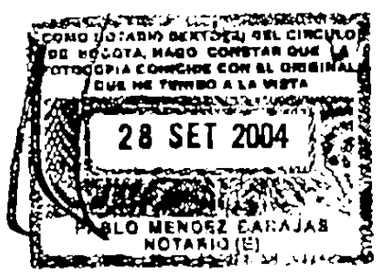
(b) Reservation of Shares. The corporation shall provide, free from preemptive rights, out of its authorized but unissued shares, or out of shares held in its treasury, sufficient shares of Common Stock to provide for the conversion of all issued and outstanding shares of Class A Common Stock following the Call/Put Termination Date. The corporation covenants that all shares of Common Stock which may be issued upon conversion of Class A Common Stock will upon issue be fully paid and non-assessable by the corporation and free from all taxes, liens and charges with respect to the issue thereof. The corporation further covenants that, if on the Call/Put Termination Date the Common Stock shall be listed on the New York Stock Exchange or on any other national securities exchange or the NASDAQ National Market System, the corporation will, if permitted by the rules of such exchange, seek to list on each such exchange or the NASDAQ National Market System, as the case may be, all shares of Common Stock, including those issuable upon conversion of the Class A Common Stock.

9. Legend. Each certificate representing shares of Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares shall bear the following legend:

> "The shares of Common Stock represented hereby are subject to (i) redemption at the option of the corporation during the period, at the price and on the terms and conditions specified in the corporation's Restated Certificate of Incorporation and (ii) an option on the part of the holder, under certain circumstances, to require the corporation to redeem such shares of Common Stock, at the price and on the terms and conditions specified in the corporation's Restated Certificate of Incorporation. After redemption, the redeemed shares represented by this certificate shall cease to be outstanding for all purposes and the holder hereof shall be entitled to receive only the redemption price for such shares, without interest."

10. Voting Rights for the Election of Directors/Board Size. (a) Until such time as (i) GSK's Percentage Interest (as defined in the Governance Agreement) has fallen below 15% or (ii) directly as a result of any sale or other disposition by GSK of Voting Stock (as defined in the Governance Agreement), GSK's Percentage Interest has fallen below 19.0%, the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect one (1) director.

(b) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 35.1% or greater and less than 50.1% during the Interim Period (as defined in the Governance Agreement), the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) one (1) director and (ii) that number of Independent Directors (as defined in the Governance Agreement) equal to GSK's Percentage Interest multiplied by the total number of Independent Directors (with such number being rounded to the nearest whole number).



(c) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50.1% or greater, the holders of a majority of the Class A Common Stock outstanding, voting as a separate class, shall be entitled to elect (i) that number of directors equal to one-third of the then total number of directors comprising the Board and (ii) that number of Independent Directors equal to one-half of the total number of Independent Directors.

(d) After and for so long as GSK's Percentage Interest is 50.1% or greater, the authorized number of directors on the Board shall be no less than nine, or any greater number that is divisible by three.

(e) In the case of any directors elected pursuant to paragraphs (a), (b), and (c) of this Section 10, each director shall be nominated in accordance with the procedures set forth in the Governance Agreement and shall have the qualifications required by the Governance Agreement

11. Certain Definitions. For purposes of this Article IV, Section C, the following terms shall have the following meaning:

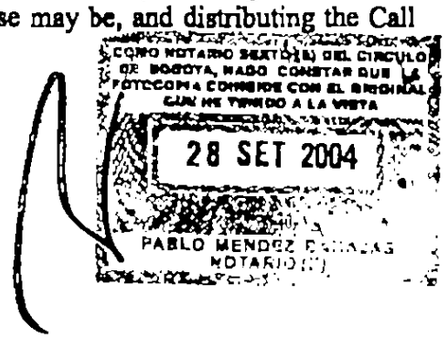
(a) "Affiliate" shall have the meaning ascribed to it in the Governance Agreement.

(b) "Business Day" means any day which is not a Saturday, Sunday or a federal holiday.

(c) "Callable/Puttable Shares" means (i) all outstanding shares of Common Stock that are not subject to repurchase by the Company pursuant to any employee, officer, director or consultant compensation plan as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be, (ii) all shares of Common Stock subject to issuance upon the exercise of options to acquire Common Stock granted pursuant to any employee, officer, director or consultant compensation plan that are or will be fully vested as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be, (iii) all shares of Common Stock subject to issuance upon the exercise, exchange or conversion of warrants, exchangeable or convertible securities (other than any such options described in clause (ii)) that are by their terms exercisable, exchangeable or convertible as of the Call Date or the final day of the Put Period, as the case may be.

(d) "Change in Control" means a liquidation, dissolution or winding up of this corporation and shall be deemed to be occasioned by, or to include (i) the acquisition of this corporation by another entity by means of any transaction or series of related transactions (including, without limitation, any reorganization, merger or consolidation) that results in the transfer of fifty percent (50%) or more of the outstanding voting power of this corporation; or (ii) a sale of all or substantially all of the assets of this corporation.

(e) "Depositary" means the bank or trust company having combined capital, surplus and undivided profits of at least $500,000,000 which is appointed by the corporation to serve as agent for the purpose of receiving certificates representing shares of the Common Stock upon exercise of the Put or Call, as the case may be, and distributing the Call Price or the Put Price therefor, as the case may be.



(f) "Put Notice" means a written notice electing to have shares of Common Stock redeemed by the corporation pursuant to the exercise of the Put.

(g) "Put Notification" means a written notice from the corporation to the holders of the Common Stock that constitute Callable/Puttable Shares of (i) the rights of such holder to cause the corporation to redeem shares of Common Stock during the Put Period, (ii) the date of the commencement and termination of the Put Period, (iii) the Put Price, (iv) the identity and address of the Depositary and (v) instructions as to how to exercise the Put. The Put Notification shall, in all respects, comply with the requirements of the Securities Exchange Act.

(h) "Put Period" means, subject to Section C.5(b) of this Article IV, the period commencing on August 1, 2007 and ending on the close of business on the thirtieth Business Day thereafter or such later date as may be provided in Section C.5 of this Article IV or as may be required under the Securities Exchange Act or the Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act of 1976; provided, that in the event of acceleration of the Put Period pursuant to Section C.7 of this Article IV, the Put Period shall be the period commencing as soon as practicable following the date of the occurrence of the Insolvency Event giving rise to such acceleration (but in no event later than ten days following such date) and ending on the close of business on the sixtieth Business Day thereafter or such later date as may be provided in Section C.5 of this Article IV or as may be required under the Securities Exchange Act.

(i) "Securities Exchange Act" shall mean the Securities Exchange Act of 1934, as amended, and the rules and regulations promulgated thereunder.

(j) "Qualified Change in Control Transaction" shall mean a Change in Control of the Company approved by a majority of the Independent Directors and consummated prior to July 1, 2007 that results in payment or issuance of securities prior to such date of cash or securities with a fair market value prior to such date (as determined in good faith by a majority of the Board) equal to or greater than $12.50 per share of Common Stock (appropriately adjusted to take into account stock dividends, stock splits, recapitalizations and the like).

12. Put and Call Not Change in Control; Qualified Change in Control Transaction.

(a) Notwithstanding any other provision of this Article IV of this Restated Certificate of Incorporation, the transactions to be consummated pursuant to exercise of the Put or the Call shall not be deemed to be a "Change in Control" for purposes of this Article IV.

(b) The call provisions and put provisions contained in Sections C.4 through C.8 of this Article IV shall expire and be of no further force or effect immediately prior to the consummation of a Qualified Change in Control Transaction.

ARTICLE V

Except as otherwise provided in this Restated Certificate of Incorporation, in furtherance and not in limitation of the powers conferred by statute, the Board of Directors is

ESTADO NOTARIAL SANTOS (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO(S)

expressly authorized to make, repeal, alter, amend and rescind any or all of the Bylaws of this corporation.

ARTICLE VI

Subject to the provisions of the Governance Agreement, the number of directors of this corporation shall be fixed from time to time as provided in the bylaws or any amendment thereof duly adopted by the Board of Directors or by the stockholders.

ARTICLE VII

Elections of directors need not be by written ballot unless the Bylaws of this corporation shall so provide.

ARTICLE VIII

Meetings of stockholders may be held within or without the State of Delaware, as the Bylaws may provide. The books of this corporation may be kept (subject to any provision contained in the statutes) outside the State of Delaware at such place or places as may be designated from time to time by the Board of Directors or in the Bylaws of this corporation.

ARTICLE IX

A director of this corporation shall, to the fullest extent permitted by the General Corporation Law as it now exists or as it may hereafter be amended, not be personally liable to this corporation or its stockholders for monetary damages for breach of fiduciary duty as a director. If the General Corporation Law is amended to authorize corporation action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director of this corporation shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the General Corporation Law, as so amended.

Any amendment, repeal or modification of this Article IX, or the adoption of any provision of this Restated Certificate of Incorporation inconsistent with this Article IX, by the stockholders of this corporation shall not apply to or adversely affect any right or protection of a director of this corporation existing at the time of such amendment, repeal, modification or adoption.

ARTICLE X

This corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Restated Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, and all rights conferred upon stockholders herein are granted subject to this reservation, provided that so long as any shares of Common Stock and Class A Common Stock are both outstanding, this corporation shall not amend Article IV without first obtaining the approval (by vote or written consent, as provided by law) of the holders of at least a majority of the then outstanding shares of shares of Common Stock and the holders of at least a majority of the then outstanding shares of shares of Class A Common Stock, each voting as separate classes for this purpose.

EL SUSCRITO NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

ARTICLE XI

To the fullest extent permitted by applicable law, this corporation is authorized to provide indemnification of (and advancement of expenses to) directors and officers of this corporation (and any other persons to which General Corporation Law permits this corporation to provide indemnification) through bylaw provisions, agreements with such directors and officers or other persons, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, in excess of the indemnification and advancement otherwise permitted by Section 145 of the General Corporation Law, subject only to limits created by applicable General Corporation Law (statutory or non-statutory), with respect to actions for breach of duty to this corporation, its stockholders, and others.

Any amendment, repeal or modification of the foregoing provisions of this Article XI shall not adversely affect any right or protection of a director, officer, agent, or other person existing at the time of, or increase the liability of any director of this corporation with respect to any acts or omissions of such director, officer or agent occurring prior to, such amendment, repeal or modification.

ARTICLE XII

A. In recognition and anticipation (i) that as a result of the exercise of the Put and/or the Call, GSK or companies which, following completion of the Transaction, are controlled by, control or are under common control with GSK (excluding the corporation and any company that is controlled by the corporation) (the "GSK Group") may own a majority of the outstanding capital stock of this corporation, (ii) that directors, officers, employees or designees of GSK may serve as directors of this corporation, (iii) that the GSK Group engages and is expected to continue to engage in the same, similar or related activities and lines of business as those in which the corporation and its affiliates may engage and/or engage in other business activities that overlap with or compete with those in which the corporation and its affiliates may engage, subject only to any agreements to which the GSK Group and this corporation and its affiliates may be parties, (iv) that the corporation and its affiliates will engage in material business transactions with the GSK Group, including (without limitation) being a significant supplier of the GSK Group and engaging in joint ventures and joint development activities, and that this corporation is expected to benefit therefrom, and (v) that the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may seek to take advantage of the same or related business and corporate opportunities or may seek to take advantage of corporate and business opportunities that are suitable for or of interest to the other or might be suitable for or of interest to the other if the other were aware of such opportunities, and (vi) that, as a consequence of the foregoing, it is in the best interests of this corporation that the respective rights and duties of the corporation and of GSK, and the duties of any directors or officers of this corporation who are serving as designees of GSK, be determined and delineated in respect of any transactions between, or opportunities that may be suitable for or of interest to, both of the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, the provisions of this Article XII shall regulate and define the conduct of certain of the business and affairs of the corporation and its affiliates in relation to GSK and any directors or officers of the corporation who are serving as designees of GSK. As used in this Article XII, the corporation's affiliates do not include members of the GSK Group.

DE SEGUIDA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUERON A LA VISTA

28 SET 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

B. 1. The corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may each take advantage of any or all business and corporate opportunities that may be available to them without offering the other any such business or corporate opportunity, informing the other of the existence of any such business or corporate opportunity, or giving the other the opportunity to participate in any such business or corporate opportunity, and the GSK Group shall have no duty arising from engaging in the same or similar activities or lines of business as the corporation and its affiliates, and neither the GSK Group nor any of its or their respective directors or officers shall be liable to this corporation or its stockholders for any breach of any duty to this corporation by reason of such activities by the GSK Group, except as expressly contemplated by section 2 of this Article XII, Section B. Without limiting the foregoing, the corporation and its affiliates, on the one hand, and the GSK Group, on the other hand, may separately compete for the same acquisition opportunities, in the development or acquisition of the same or similar technology or intellectual property rights, and for the same customers and the same suppliers. The corporation, on its own behalf and on behalf of its affiliates, to the fullest extent permitted by law, renounces any interest in or expectancy in, any or all corporate and business opportunities that are presented to the GSK Group or to any of their officers, directors and employees, even if such officers, directors or employees are also directors of the corporation, except as expressly contemplated by section 2 of this Article XII, Section B and waives any claim that any such opportunity constituted a corporate opportunity of the corporation that should have been presented to the corporation or any of its affiliates; provided, that such renunciation shall not prevent the corporation or its affiliates from separately seeking to take advantage of any or all of such corporate and business opportunities that come to the corporation or its affiliates, or its officers, directors or employees, in their own right, or that the corporation or its affiliates, or its officers, directors or employees become aware of in their own right. Without limiting the foregoing, except as expressly set forth in subsection 2 of this Article XII, Section B, no director, officer or employee of the GSK Group who is also a director or officer of the corporation shall have any duty to inform the corporation (or any of its other directors or its officers) of the availability or potential availability of any corporate or business opportunity known to such person in his or her capacity as an officer, director or employee of GSK or any member of the GSK Group or to inform the corporation (or its other directors or officers) of the plans of the GSK Group with respect thereto.

2. In the event that a director of the corporation who has been designated by GSK to serve on the board of directors acquires knowledge of a potential transaction or technology or other matter which may be a corporate or business opportunity for both the corporation and the GSK Group, such director shall to the fullest extent permitted by law have fully satisfied and fulfilled the fiduciary duty of such director to the corporation and its stockholders with respect to such corporate and business opportunity, and the corporation to the fullest extent permitted by law renounces its interest in and waives any claim that such corporate or business opportunity constituted a corporate opportunity of the corporation that should have been presented to the corporation or any of its affiliates, if such director acts in a manner consistent with the following policy:

(a) A corporate or business opportunity offered to any person who is a director of this corporation, and who is not a director, officer or employee of the GSK Group, shall belong to the corporation; and

COTEJO NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ GARCIA
NOTARIO

(b) A corporate or business opportunity offered to any person who is a director of the corporation and who is a director, officer or employee of GSK or a member of the GSK Group, shall belong to the corporation only if such opportunity is expressly offered to such person primarily in his or her capacity as a director of the corporation, and otherwise shall belong to GSK.

3. Nothing in this Article XII, Section B shall invalidate, limit or restrict the enforceability of any agreement properly entered into by the corporation and GSK, including any non-competition agreement or agreement to provide information or share business or corporate opportunities or participate in business or corporate opportunities, or agreement intended to further effectuate the general purposes of this Article XII, Section B.

C. The provisions of this Article XII shall have no further force or effect at such time as GSK shall first cease to be the owner, in the aggregate, of twenty percent (20%) or more of the Common Stock; provided, however, that such termination shall not terminate the effect of such provisions with respect to (a) any agreement that was entered into before such time or any transaction entered into in the performance of such agreement, whether entered into before or after such time, (b) any transaction entered into before such time, or (c) any business opportunity that first arose before that time.

D. Notwithstanding anything to the contrary elsewhere contained in this Restated Certificate of Incorporation, the affirmative vote of the holders of at least 85% of the voting power of all shares of the Corporation's voting stock then outstanding, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal, or to adopt any provision inconsistent with, this Article XII.

* * *

THIRD: The foregoing amendment and restatement of the Restated Certificate of Incorporation of this corporation was approved by the holders of the requisite number of shares of said corporation in accordance with Section 228 of the General Corporation Law.

FOURTH: That said amendment and restatement was duly adopted in accordance with the provisions of Sections 242 and 245 of the General Corporation Law.

COMO NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

IN WITNESS WHEREOF, this Restated Certificate of Incorporation has been executed by a duly authorized officer of this corporation on this 11th day of May, 2004.

/s/ Rick E Winningham
Rick E Winningham
Chief Executive Officer

CONSULADO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 SET 2004

PAOLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

GIBSVF&H 545024 - 1

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-22-488
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este dia 18 de agosto de 2004.

Por: (firma: ilegible)
Jeffrey A. Hagenah, Ph.D., Esq.
Subsecretario
Theravance, Inc.

Estado de California
Secretario de Estado
APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
3. ha sido firmado por Barbara Bryant
4. actuando Notario Público, Estado de California

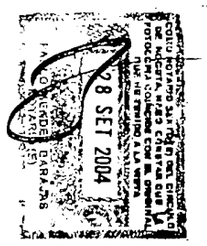
Certificado

5. en Sacramento, California
6. el 14 de septiembre de 2004
7. Por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 208532
9. Timbre/Sello
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
    Kevin Shelley

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

[illegible] ESCOBAR DE TAMAYO

JUZGADO NOVENTA Y SEXTO (96) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

265838
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET 27 A 10:23
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de Califomia)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 18 de agosto de 2004, ante mí, Barbara Bryant, Notario Público compareció personalmente Jeffrey A. Hagenah, a quien conozco personalmente que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el documento la persona o entidad a nombre de quien la persona actúo, firmó el documento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

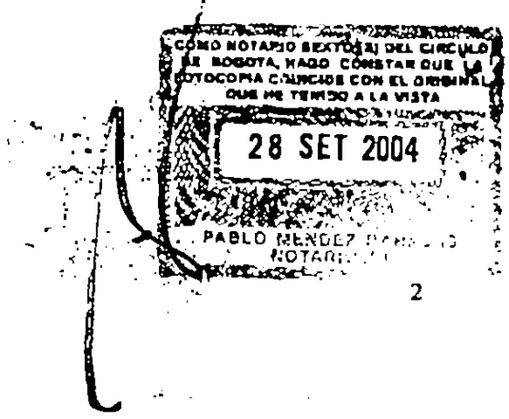
Barbara Bryant
Comisión # 1274669
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 17 de septiembre de 2004

——————————— OPCIONAL ———————————

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder - Colombia



2

Fecha del Documento: N/A Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: N/A

C mpetencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: Jeffrey A. Hagenah

☐ Individuo

☒ Funcionario Corporativo – Cargo(s): Subsecretario

☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General

☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián o Conservador

☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: Theravance, Inc.

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

APOSTILLA

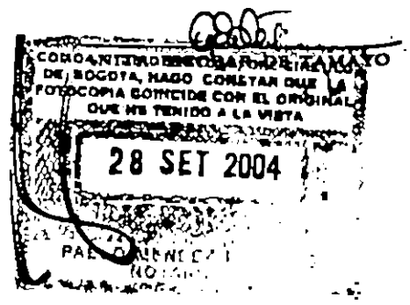
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

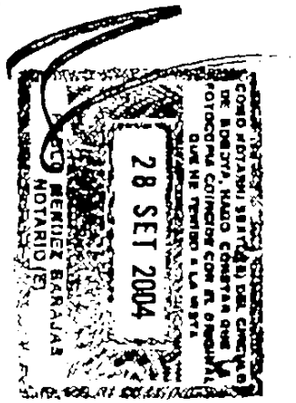
1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

CERTIFICADO

5. en Dover, Delaware 6. el día 17 de agosto, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0233694
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)
   Sello dorado Secretario de Estado

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177





MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

215839
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET 27 A 10:24
MCG
UNIDAD DE LEGALIZACIONES
SANTA FE D.C.

EL PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DE TODOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS DE E INCLUYENDO EL CERTIFICADO RE-EXPRESADO DE "THERAVANCE, INC." SEGÚN SE RECIBIO Y PRESENTO EN ESTA OFICINA.

LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS HAN SIDO CERTIFICADOS:

CERTIFICADO RE-EXPRESADO, PRESENTADO EL DIA ONCE DE MAYO, A.D. DE 2004, A LAS 12:25 P.M.

(firma: ilegible)
Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2684234 8100X AUTENTICACION: 3300572
040602122 FECHA: 08-17-04

Traducido según mi mejor saber y entender, este dia 22 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ RAMIREZ
NOTARIO (E)

CERTIFICADO DE INCORPORACION EXPRESADO DE NUEVO

DE

THERAVANCE, INC.

(Según las Secciones 242 y 245 de la

Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware)

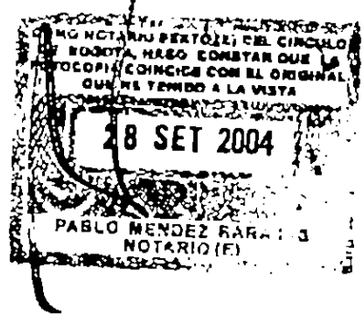
Theravance, Inc., una corporación organizada y existente bajo y en virtud de las disposiciones de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware (la "Ley General de Corporaciones").

MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICA:

PRIMERO: Que el nombre de esta corporación es Theravance, Inc. y que esta corporación fue incorporada originalmente según la Ley General de Corporaciones el 19 de noviembre de 1996 bajo el nombre Advanced Medicine, Inc.

SEGUNDO: Que la Junta Directiva adoptó debidamente resoluciones que proponen además enmendar y expresar de nuevo el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de esta corporación, declarando que dicha enmienda y declaración de nuevo es aconsejable y para los mejores intereses de esta corporación y sus accionistas, y autorizando a los funcionarios apropiados de esta corporación para que soliciten el consentimiento de los accionistas de la misma, resolución que expresa la enmienda y declaración de nuevo propuesta así:

RESUELVE, que el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de esta corporación se enmiende y declare de nuevo en su totalidad así:



ARTICULO I

El nombre de esta corporación es Theravance, Inc.

ARTICULO II

La dirección de la oficina registrada de esta corporación en el Estado de Delaware es 15 East North Street, en la Ciudad de Dover, Condado de Kent. El nombre de su agente registrado en dicha dirección es Incorporating Services, Ltd.

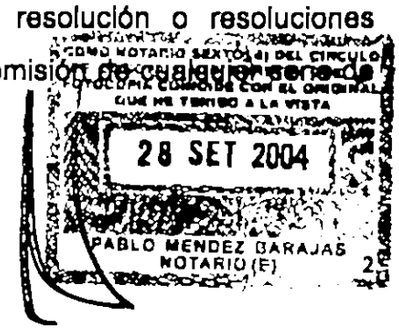
ARTICULO III

La naturaleza del negocio o propósitos para ser llevado a cabo o promovido es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para las cuales las corporaciones puedan organizarse de conformidad con la Ley General de Corporaciones de Delaware.

ARTICULO IV

A. Clases de Acciones. Esta corporación está autorizada para emitir tres clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias", "Acciones Ordinarias Clase A" y "Acciones Preferidas". El número total de acciones que esta corporación está autorizada para emitir es 193.900.000 acciones, 175.000.000 de las acciones serán Acciones Ordinarias, 13.900.000 de las acciones serán Acciones Ordinarias Clase A, y 5.000.000 acciones serán Acciones Preferidas, cada una con un valor a la par de $0.01 por acción.

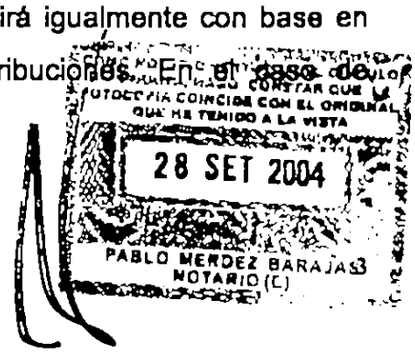
B. Derechos, Preferencias y Restricciones de las Acciones Preferidas. Las Acciones Preferidas autorizadas por este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, en la resolución o resoluciones adoptadas por la Junta Directiva que proporciona la emisión de cualquier serie de



Acciones Preferidas no emitida completamente, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo, para determinar o alterar los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo provisiones de los fondos de amortización, el precio o precios de redención, y las preferencias de liquidación de cualquier serie de Acciones Preferidas no emitida completamente, y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas, o cualquiera de ellas, y aumentar o disminuir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no por debajo del número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie se disminuya así, las acciones que constituyen dicha disminución resumirán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución estableciendo originalmente el número de acciones de dicha serie.

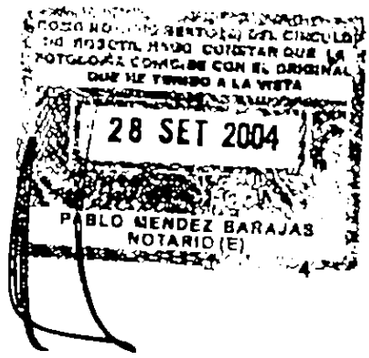
C. Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A. Los derechos, preferencias, privilegios y restricciones otorgados e impuestos sobre las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A se expresan a continuación en esta Sección C de este Artículo IV(C).

1. Derechos a Dividendos. Sujeto a los derechos anteriores de los tenedores de todas las clases de acciones en el momento en manos del público que tienen derechos anteriores en cuanto a dividendos, si hubiese, los tenedores de las Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A tendrán derecho a recibir, cuando y según la Junta Directiva lo declare, de los activos de esta corporación legalmente disponibles a ella, dichos dividendos según la Junta Directiva los declare de tiempo en tiempo y los dividirá igualmente con base en cada acción en todos los dividendos y otras distribuciones. En el caso de



dividendos u otras distribuciones pagaderas en acciones de la corporación incluyendo, distribuciones según las separaciones o divisiones de las acciones de la corporación que ocurran después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias Clase A, únicamente acciones de las Acciones Ordinarias se pagarán o distribuirán respecto a las Acciones Ordinarias y únicamente acciones de las Acciones Ordinarias Clase A se pagarán o distribuirán respecto a las Acciones Ordinarias Clase A. En el caso de una combinación o reclasificación de las Acciones Ordinarias o de las Acciones Ordinarias Clase A, las acciones de las Acciones Ordinarias o de las Acciones Ordinarias Clase A, según sea el caso, también se combinarán o reclasificarán para que el número de las acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente después de dicha combinación o reclasificación tendrán la misma relación al número de acciones de Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente antes de dicha combinación o reclasificación que el número de acciones de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente después de dicha combinación o reclasificación tiene con el número de acciones de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente antes de dicha combinación o reclasificación.

2. Derechos de Liquidación. A la liquidación, disolución o terminación de esta corporación, sujeta a los derechos anteriores de los tenedores de todas las clases de acciones en el momento en manos del público que tienen derechos anteriores, si hubiese, los activos de esta corporación se distribuirán entre los tenedores de Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A pro rata sobre el número de Acciones Ordinarias y Acciones Ordinarias Clase A que cada uno posea.



3. Derechos de Votación. Excepto según se expresa en la Sección C. 10 de este Artículo IV, las Acciones Ordinarias y las Acciones Ordinarias Clase A votarán juntas en asuntos como una sola clase y el tenedor de cada acción de las Acciones Ordinarias y el tenedor de cada acción de las Acciones Ordinarias Clase A tendrá cada uno derecho a un voto por cada acción, y tendrá derecho a notificación de cualquiera de las asambleas de accionistas de acuerdo con los estatutos de esta corporación, y tendrá derecho a votar en dichos asuntos y de dicha manera según la ley lo disponga. El número de acciones autorizadas de las Acciones Ordinarias y de las Acciones Ordinarias Clase A puede aumentarse o disminuirse (pero no por debajo del número de acciones de las mismas entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de esta corporación con derecho a voto, sin tener en cuenta las disposiciones de la Sección 242(b)(2) de la Ley General de Corporaciones.

4. Redención. Sujeto a las disposiciones del Acuerdo de Gobierno, fechado el 11 de mayo de 2004, entre esta corporación, SmithKline Beecham Corporation, una corporación de Pennsylvania ("GSK"), GlaxoSmithKline plc, una compañía limitada y pública inglesa ("Glaxo") y Glaxo Group Limited, una compañía de responsabilidad limitada organizada bajo las leyes de Inglaterra y Gales, según dicho acuerdo pueda ser enmendado de tiempo en tiempo (dicho acuerdo, según se enmiende de tiempo en tiempo, el "Acuerdo de Gobierno"), cincuenta por ciento (50%) de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta entonces (según se definen a continuación en la Sección C. 11 de este Artículo IV) pueden redimirse (la "Opción"), de los fondos legalmente disponibles de las mismas, al precio y en los términos y condiciones expresadas a continuación. Según el Acuerdo de Gobierno, GSK debe informar a la Compañía, en el período entre el 1 de junio de 2007 y el 1 de julio de 2007, por escrito si desea ejercer la Opción desde la fecha del cierre del negocio el 1 de julio de 2007

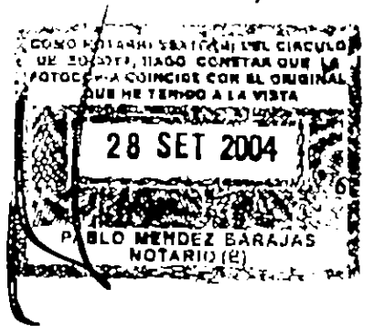
DECIMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

según esta Sección C.4. Si GSK no solicita la Opción, proporcionará la Fecha de Opción deseada en dicha notificación, fecha que no será posterior al 31 de julio de 2007. A la ocurrencia de la Opción según esta Sección 4, cada tenedor de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta recibirá el Precio de Opción (según se define a continuación) por cincuenta por ciento (50%) de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que dicho tenedor posea de acuerdo con las disposiciones de esta Sección C. 4 y el Acuerdo de Gobierno. Las Acciones Ordinarias Clase A no tendrán opción de compra u opción de venta.

(a) Precio de Opción. El precio de Opción será de $35.00 por acción de las Acciones Ordinarias que constituye una Acción con Opción de Compra/Opción de Venta (el "Precio de Opción"), sujeto a los ajustes de acuerdo con el parágrafo (c) de esta Sección 4.

(b) Notificación de Opción. Se dará Notificación de Opción a través del correo por parte de la corporación de una notificación de que la Opción ocurrirá (la "Notificación de Opción"), con porte de correo prepagado, a los tenedores del registro de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta a su dirección respectiva que entonces aparezca en los libros de la corporación, a más tardar treinta y no menos de diez días hábiles antes de la Fecha de Opción, pero ni la falla en enviar dicha notificación ni cualquier defecto en ella o en el envío de ella afectará la validez de la Opción.

(c) Ajustes. Si la corporación paga en cualquier momento después de la emisión inicial de las Acciones Ordinarias un dividendo sobre las Acciones Ordinarias pagadero en Acciones Ordinarias o efectúa una subdivisión o combinación de las Acciones Ordinarias (por reclasificación o de otro modo) en un



número de acciones mayor o menor de Acciones Ordinarias, entones en cada caso el Precio de Opción se ajustará multiplicando el Precio de Opción por la tasa del número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente anterior a dicho evento al número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente después de dicho evento. Si la corporación declara en cualquier momento o paga un dividendo sobre Acciones Ordinarias en efectivo, valores u otra propiedad diferente a las Acciones Ordinarias, el Precio de Opción se reducirá por el valor por acción de dicho efectivo, valores u otra propiedad. Los Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) determinarán de buena fe el valor de cualquier dividendo no en efectivo para los propósitos de la Opción o del Precio de Opción expresado en la oración precedente anterior.

(d) Condición de las Obligaciones de la Corporación. No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV, la obligación de la corporación de pagar el Precio de Opción respecto de las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales se ha dado la Notificación de Opción (y de depositar ante el Depositario (según se define a continuación) fondos según la Sección C.6(a) de este Artículo IV) estará condicionada a que la corporación haya recibido de GSK o Glaxo, o de cualquier otra afiliada de GSK, la suma de (I) fondos por una cantidad igual al producto de 50% de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta existentes en la Fecha de Opción multiplicados por el Precio de Opción, y (ii) dichos fondos adicionales, si hubiese, suficientes para permitir que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Notificación de Opción se haya dado sin violar la Sección 160 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, cualquier ley de bancarrota o insolvencia o cualquier otra ley o regulación para la protección de los acreedores (colectivamente llamado, la suma de (i) y (ii) se refiere a la "Cantidad de la



Opción"). La corporación únicamente usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.4.

(e) Ejecución de las Obligaciones de GSK. La corporación estará obligada a tomar (y no tendrá ningún poder o capacidad corporativa para no tomar) dicha acción según sea necesaria para ejecutar las obligaciones de GSK y Glaxo y sus afiliadas para pagar la Cantidad de la Opción al recibo de la notificación de GSK de que tiene la intención de ejercer la Opción, incluyendo, sin limitación, todas las acciones requeridas para ocasionar que GSK y Glaxo y sus afiliadas lleven a cabo sus respectivas obligaciones bajo la Sección 3.1 del Acuerdo de Gobierno.

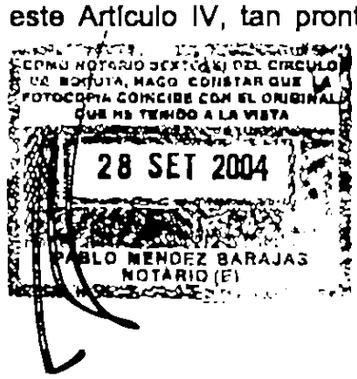
5. Opción de los Tenedores. A menos que la Opción se haya ejercido previamente, durante el Periodo de Opción (según se define a continuación), cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la opción (la "Opción") de requerir que la corporación redima el cincuenta por ciento (50%) de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que cada tenedor posee.

(a) Precio de la Opción. En conexión con el ejercicio de la Opción por parte de cada tenedor de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta, la corporación redimirá cada acción de las Acciones Ordinarias sujeto a la Notificación de Opción al precio de opción por acción igual a $12.50 (el "Precio de la Opción"), sujeto al ajuste según la Sección C.5(c) de este Artículo IV. Cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta



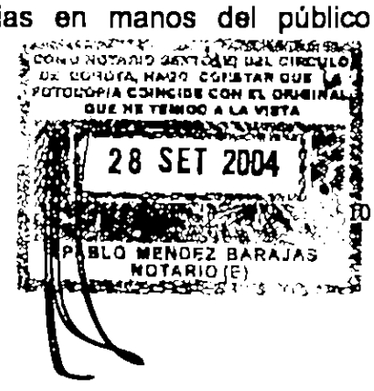
tendrá derecho a exigir que la corporación redima hasta el cincuenta por ciento (50%) de dichas acciones del tenedor de las Acciones Ordinarias por entrega de la Notificación de Opción (según se define a continuación) durante el Período de Opción a la corporación o al Depositario (según se define a continuación) eligiendo tener hasta cincuenta por ciento (50%) de las acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta que tiene dicho tenedor redimidas por la corporación, acompañadas por un certificado o certificados que representan dichas acciones.

(b) Notificación de la Opción. Al menos diez y no más de treinta días antes del comienzo del Período de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto como sea posible después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia (según se define a continuación) que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha), la corporación enviará por correo la Notificación de Opción (según se define a continuación) a cada tenedor de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta a la dirección del tenedor según aparece en los libros de transferencia de la corporación en la dirección para dicho tenedor expresada en los registros de la corporación, con una forma de Notificación de la Opción que se usará por parte de cada tenedor al ejercer la Opción. La Notificación de la Opción cumplirá en todo aspecto con las disposiciones que aplican de la ley Securities Exchange Act vigente en el momento en que se dé la Notificación de la Opción. Una notificación similar a la Notificación de la Opción se dará por parte de la corporación publicando en el periódico *Wall Street Journal* al menos diez y no más de treinta días antes del comienzo del Período de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción, de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto



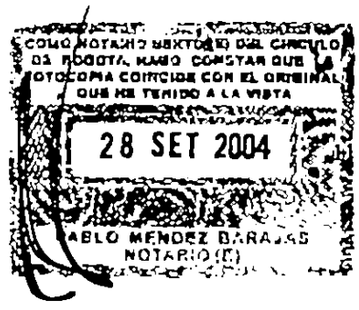
como sea oportuno después de la fecha de ocurrencia del Evento de Insolvencia que dé origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha). Si la corporación no da la Notificación de Opción a los tenedores de las Acciones Ordinarias al menos diez días antes del comienzo del Período de Opción o, en el evento de una aceleración de la Opción de acuerdo con los términos de la Sección C.7 de este Artículo IV, tan pronto como sea oportuno después de la fecha de la ocurrencia del Evento de Insolvencia que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento después del décimo día después de dicha fecha), según se dispone en el presente, los derechos de los tenedores de las Acciones Ordinarias no serán perjudicados por el presente y la Opción sin embargo será ejercible al comienzo del Período de Opción según se dispone en el presente pero la expiración del Período de Opción se extenderá a esa fecha que es treinta y cinco Días Hábiles (según se define a continuación), o, en el evento de dicha aceleración, sesenta y cinco Días Hábiles, desde que se da la fecha de la Notificación de Opción a los tenedores de Acciones Ordinarias. Para facilitar la Notificación de la Opción a los tenedores de Acciones Ordinarias, la Junta Directiva puede establecer una fecha de registro para la determinación de los tenedores de Acciones Ordinarias que tienen derecho a que se les dé la Notificación de Opción, fecha de registro que no será de más de cinco días antes de la fecha en que se da la Notificación de Opción según este parágrafo (b).

(c) Ajustes. Si la corporación efectúa subdivisiones o una combinación de Acciones Ordinarias (por reclasificación o de otro modo) en un número mayor o menor de acciones de las Acciones Ordinarias, entonces en cada caso el Precio de Opción se ajustará multiplicando el Precio de Opción vigente inmediatamente antes de dicho evento por la razón del número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público inmediatamente antes de dicho evento al número de acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público



inmediatamente después de dicho evento. Si la corporación declara o paga en cualquier momento un dividendo sobre Acciones Ordinarias en efectivo, valores u otra propiedad fuera de las Acciones Ordinarias, el Precio de Opción se reducirá por el valor por acción de dicho dividendo. Los Directores Independientes determinarán de buena fe el valor de cualquier dividendo no en efectivo para los propósitos de la Opción o el Precio de Opción expresado en la oración inmediatamente anterior.

(d) Condición de las Obligaciones de la Corporación. No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV, la obligación de la corporación de pagar el Precio de Opción respecto de las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción se ha ejercido apropiadamente (y de depositar ante el Depositario fondos según la Sección C.6(a) de este Artículo IV) estará condicionado a que la corporación haya recibido de GSK o Glaxo, o cualquiera de sus afiliadas, la suma de (i) fondos por una cantidad igual al producto del número de acciones de Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida apropiadamente multiplicado por el Precio de Opción, y (ii) dichos fondos adicionales, si hubiese, suficientes para permitir que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida apropiadamente sin infringir la Sección 160 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, cualquier ley de bancarrota o insolvencia o cualquier otra ley o regulación para la protección de acreedores (colectivamente llamada, la suma de (i) y (ii) es la Opción la "Cantidad de la Opción"). Además, la corporación será relevada de cualquier obligación para pagar la Cantidad de Opción en el evento en que GSK ofrezca comprar cincuenta por ciento (50%) de las acciones en manos del público de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de cada tenedor de dichas

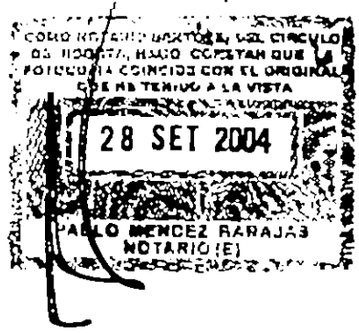


acciones al precio por acción igual al Precio de Opción. La corporación usará los fondos recibidos de GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción según esta Sección C.5. No obstante cualquier cosa contraria en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, en ningún caso la cantidad requerida que GSK debe pagar a la corporación y/o a los tenedores de Acciones Ordinarias en conexión con la Opción excederá $525.000.000.

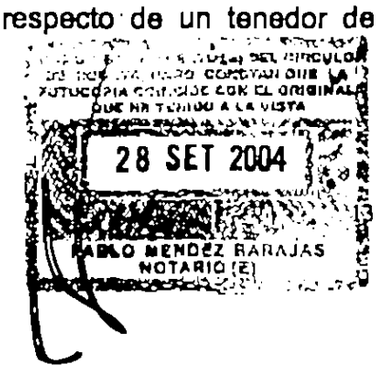
(e) Ejecución de las Obligaciones de GSK. La corporación estará obligada a tomar (y no tendrá ningún poder o capacidad corporativa para no tomar) dicha acción según sea necesaria para ejecutar las obligaciones de GSK, Glaxo y sus afiliadas para pagar la Cantidad de la Opción (y cualquier otra cantidad pagadera según la Sección 3.4 del Acuerdo de Gobierno), incluyendo, sin limitación, todas las acciones requeridas para que GSK, Glaxo y sus afiliadas lleven a cabo sus obligaciones respectivas bajo la Sección 3.4 del Acuerdo de Gobierno.

6. Procedimientos.

(a) Pago. (i) En el evento en que la Opción sea ejercida por GSK, la corporación depositará o hará que se deposite el Precio de Opción agregado (en cada caso, junto con dividendos acumulados y no pagados a la fecha) ante el Depositario, en fideicomiso para el pago y emisión a los tenedores de Acciones Ordinarias, y entrega de instrucciones escritas irrevocables autorizando al Depositario para que aplique dicho depósito únicamente para el pago del Precio de Opción. La corporación depositará el Precio de Opción agregado y cualquier dividendo declarado y no pagado; (x) en o antes del segundo Día Hábil antes de la Fecha de la Opción, si GSK tiene clasificaciones de crédito a corto plazo de no

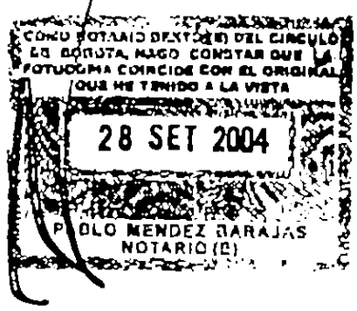


menos de A-1 de los servicios de Standard & Poor's Ratings Services ("S&P") y no menos de P-1 de Moody's Investors Service, Inc. ("Moody's") en el momento en que GSK dé la notificación de su intención de ejercer la Opción según la Sección C.4 de este Artículo IV, o (y) en o antes de que la fecha de cualquier Notificación de Opción se envíe o dé primero, si las clasificaciones de crédito a corto plazo de GSK son menos que A-1 según S&P o menos que P-1 según Moody's en el momento en que GSK dé su notificación según la Sección C.4 de este Artículo IV (la "Fecha de Depósito del Precio de Opción"), siempre y cuando que la corporación haya recibido el Precio de Opción agregado de GSK o Glaxo al menos un Día Hábil antes de la Fecha de Depósito del Precio de Opción. A cada tenedor de acciones de Acciones Ordinarias se le pagará el Precio de Opción por sus acciones de Acciones Ordinarias dentro de los tres Días Hábiles después de entregar el certificado o certificados que representan dichas acciones al Depositario junta con una carta de transmisión debidamente ejecutada que cubra dichas acciones; siempre y cuando, sin embargo, la consideración pagadera a un tenedor una opción, garantía, derecho u otro valor descrito en la Sección 3.3 del Acuerdo de Gobierno se pagará en la fecha de conversión, ejercicio o cambio de dicha opción, garantía, derecho o valor. Las instrucciones escritas de la corporación al Depositario pueden proporcionar que cualquier depósito que permanezca sin reivindicar, en la expiración de los dos años después de la fecha fijada para la Opción, por el tenedor de cualquier acción de las Acciones Ordinarias sujetas a que la Opción sea, sujeta a la ley que aplica, devuelta a la corporación y revertida a los fondos generales de la corporación, después de dicha devolución el tenedor no tendrá ninguna reivindicación contra el Depositario pero tendrá una reivindicación como un acreedor no asegurado contra la corporación por el Precio de Opción junto con los dividendos acumulados y no pagados en dicha fecha de redención, sin intereses; siempre y cuando, sin embargo, dicho período de dos años se extienda respecto de un tenedor de



opciones, garantías, derechos o valores descrito en la Sección 3.3 del Acuerdo de Gobierno hasta dicho momento en que el período de tiempo para convertir, ejercer o cambiar dichas opciones, garantías, derechos o valores haya pasado. La Opción de Notificación habiendo sido dada debidamente, o habiendo sido el Depositario debidamente autorizado por la corporación para dar dicha notificación, y habiendo sido el Precio de Opción (junto con los dividendos acumulados y no pagados a dicha fecha de redención) depositado, todo como se dijo anteriormente, entonces todas las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales dicho depósito haya sido hecho según el ejercicio de la Opción no se considerarán, ya sea que la fecha fijada para la Opción haya ocurrido o los certificados para dichas acciones de las Acciones Ordinarias hayan sido renunciadas para cancelación, en manos del público para ningún propósito, y todos los derechos respecto a dichas acciones cesarán y terminarán, excepto el derecho de los tenedores de dichas acciones para recibir, de dicho depósito en fideicomiso, en la fecha de redención, el Precio de Opción (junto con los dividendos acumulados y no pagados en dicha fecha de redención, a que tienen derecho, sin intereses. La Compañía emitirá a GSK (o a su Afiliada designada), en la Fecha de Opción según se especifica en la Notificación de Opción, un número de acciones emitidas debidamente autorizadas y válidamente emitidas de las Acciones Ordinarias Clase A iguales al número de acciones de Acciones Ordinarias adquiridas por el presente por la Compañía a la cancelación de las Acciones Ordinarias sujetas a la Opción.

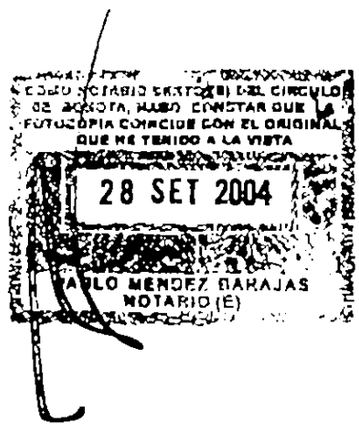
(ii) Oportunamente después del final del Período de Opción, la corporación depositará o hará que se deposite ante el Depositario los fondos y acciones en cantidades suficientes para pagar el Precio de Opción para todas las acciones de Acciones Ordinarias respecto de las cuales la Opción ha sido ejercida de manera apropiada y para lo cual los certificados que representan



dichas acciones, junto con una Notificación de Opción debidamente ejecutada, han sido entregados al Depositario. Cada tenedor de acciones de Acciones Ordinarias que ha ejercido la Opción apropiadamente, y que ha entregado las acciones de las Acciones Ordinarias respecto de las cuales se ha ejercido la Opción, junto con un Notificación de Opción debidamente ejecutada, le serán pagadas y emitidas al Precio de Opción oportunamente después del final del Período de Opción. Un nuevo certificado que represente las acciones de las Acciones Ordinarias no sujetas a la Opción serán emitidas al tenedor de dichas acciones. La corporación emitirá a GSK (o a su Afiliada designada), en la fecha de cancelación de las Acciones Ordinarias redimidas por la Compañía según la Opción (fecha que no será posterior a los cinco Días Hábiles después del Período de Opción), un número de acciones debidamente autorizadas y válidamente emitidas de las Acciones Ordinarias Clase A igual al número de acciones de las Acciones Ordinarias adquiridas por el presente por la Compañía.

(iii) Cualquier Depositario seleccionado por la corporación tendrá clasificaciones de crédito a corto plazo de no menos de A-1 de S&P y no menos de P-1 de Moody's, y tendrá clasificaciones de crédito a largo plazo de no menos de AA de S&P y no menos de Aa2 de Moody's. El Depositario invertirá cualquiera y todos los fondos de acuerdo con esta Sección en valores del gobierno de los Estados Unidos a corto plazo y distribuirá cualquier ingreso de dichas inversiones a GSK o Glaxo cuando se le solicite.

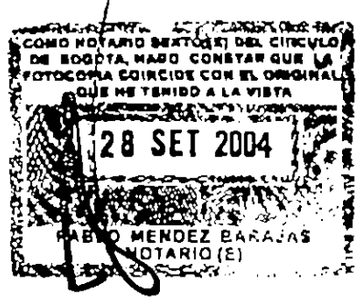
(iv) Las acciones de las Acciones Ordinarias para ser redimidas de cada accionista según la Opción o la Opción, según sea el caso, se redimirán pro-rata respecto al número de acciones representadas por cada certificado que tiene dicho accionista.



(v) La corporación usará únicamente los fondos recibidos por GSK, Glaxo o sus Afiliadas para consolidar al Depositario para los propósitos de efectuar la Opción de Compra o la Opción de Venta, según sea el caso.

(b) Acciones Redimidas. Todas las acciones de las Acciones Ordinarias redimidas por la corporación según la Opción de Compra o la Opción de Venta, según sea el caso, se retirarán y cancelarán oportunamente después de la redención de las mismas y no podrán reemitirse.

7. Incumplimiento. A menos que la Opción se haya ejercicio previamente, si, antes del último día del Período de Opción, (i) la corporación presentara una recurso voluntario de bancarrota, o buscara reorganización, para efectuar un plan u otro arreglo con acreedores o cualquier otra compensación bajo la ley Banruptcy Reform Act, Título 11 del Código de los Estados Unidos, según se ha enmendado o recodificado de tiempo en tiempo (el "Código de Bancarrota"), o bajo cualquier otra ley estatal o federal que otorgue compensación a los deudores, ya sea que esté vigente ahora o después, o (ii) cualquier recurso o procedimiento involuntario según el Código de Bancarrota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique relacionada con la bancarrota, reorganización u otra compensación a los deudores que se registre o comience contra la corporación y la misma no se ha dado por terminada después de treinta días, o la corporación presentara una respuesta admitiendo la jurisdicción del tribunal y las alegaciones importantes de cualquier recurso involuntario, o (iii) a la corporación se le adjudicara una bancarrota, o una orden de compensación registrada por parte de cualquier tribunal o jurisdicción competente bajo el Código de Bancarrota o cualquier otra ley federal o estatal que aplique en relación con la bancarrota, reorganización u otra compensación para deudores, entonces, y a la ocurrencia

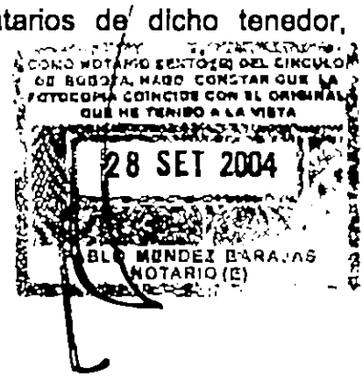


16

de dicho evento (un "Evento de Insolvencia"), sin notificación de ninguna clase, la Opción se convertirá de inmediato en ejercible por parte de los tenedores de acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta hasta el final del Período de Opción.

8. Conversión Opcional. Cada acción de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público inmediatamente después de (i) la fecha de redención de las Acciones Ordinarias según la Opción o (ii) el cierre de negocios del último día del Período de Opción (en cualquier caso, la "Fecha de Terminación de las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta), se convertirá, después de la solicitud escrita del tenedor de las Acciones Ordinarias Clase A, en una acción de las Acciones Ordinarias de acuerdo con los términos y condiciones expresados a continuación. Todas las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A convertidas por esta corporación según esta Sección C.8 se retirarán y cancelarán. Ninguna acción de las Acciones Ordinarias Clase A se emitirá después de la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta.

(a) Mecánica de Conversión. Antes de que un tenedor de Acciones Ordinarias Clase A tenga derecho a convertir voluntariamente las mismas en acciones de las Acciones Ordinarias, él o ella debe entregar el certificado o certificados de las mismas, debidamente endosado, en la oficina de esta corporación o de un agente de transferencia para las Acciones Ordinarias Clase A, y dará notificación escrita a esta corporación en su oficina corporativa principal, de la elección de convertir las mismas y expresará ahí el nombre o nombres al cual el certificado o certificados para la emisión de las acciones de las Acciones Ordinarias se debe emitir. Esta corporación, tan pronto como sea posible, emitirá y entregará en dicha oficina a dicho tenedor de las Acciones Ordinarias Clase A, o al nominatario o nominatarios de dicho tenedor, un



17

certificado o certificados para el número de acciones de las Acciones Ordinarias a quien dicho tenedor tenga derecho como se mencionó anteriormente. Dicha conversión se considerará que se ha hecho inmediatamente antes del cierre de negocios en la fecha de dicha entrega de las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A para ser convertidas, y la persona o personas con derecho a recibir las acciones de las Acciones Ordinarias que se emitan a la conversión serán tratadas para todos los propósitos como el tenedor o los tenedores registrados de dichas acciones de las Acciones Ordinarias desde esa fecha.

(b) Reservación de Acciones. La corporación proporcionará, libre de derechos de prioridad, de sus acciones autorizadas pero no emitidas, o de las acciones que se mantienen en tesorería, acciones suficientes de las Acciones Ordinarias para proporcionar la conversión de todas las acciones de las Acciones Ordinarias Clase A emitidas y en manos del público después de la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta. Los acuerdos de la corporación de que todas las acciones de las Acciones Ordinarias que se puedan emitir a la conversión de las Acciones Ordinarias Clase A estarán después de la emisión completamente pagadas y no evaluables por parte de la corporación y libres de todo impuesto, gravamen y cargos respecto a la emisión de las mismas. La corporación además acuerda que, si a la Fecha de Terminación de la Opción de Compra/Opción de Venta las Acciones Ordinarias se presentarán en la Bolsa de Valores de Nueva York o en cualquier otra bolsa de valores nacional o en el NASDAQ National Market System, la corporación buscará, si lo permiten las reglas de dicha bolsa, presentar en dicha bolsa o en el NASDAQ National Market System, según sea el caso, todas las acciones de las Acciones Ordinarias, incluyendo aquellas que se emitan después de la conversión de las Acciones Ordinarias Clase A.



18

9. Leyenda. Cada certificado que representa acciones de las Acciones Ordinarias que constituyen Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta tendrá la siguiente leyenda:

"Las acciones de las Acciones Ordinarias representadas por el presente están sujetas a (i) redención a opción de la corporación durante el periodo, al precio y en los términos y condiciones especificados en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de la corporación y (ii) una opción de parte del tenedor, bajo ciertas circunstancias, para requerir que la corporación redima dichas acciones de las Acciones Ordinarias, al precio y en los términos y condiciones especificados en el Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo de la corporación. Después de la redención, las acciones redimidas representadas por este certificado cesarán de estar en manos del público para todos los propósitos y el tenedor de las mismas tendrá derecho a recibir únicamente el precio de redención por dichas acciones, sin intereses".

10. Derecho a Votar para la Elección de Directores/Tamaño de la Junta. (a) Hasta dicho tiempo, en que (i) el Interés del Porcentaje de GSK (según se define en el Acuerdo de Gobierno) haya caído por debajo del 15%, o (ii) directamente como resultado de una venta u otra disposición de GSK de las Acciones Votantes (según se define en el Acuerdo de Gobierno), el Interés del Porcentaje de GSK haya caído por debajo del 19%, los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director.

(b) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 35.1% o mayor y menor a 50.1% durante el Período Interino (según se define en el

DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

Acuerdo de Gobierno), los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tendrán derecho a elegir a un (1) director y (ii) que el número de Directores Independientes (según se define en el Acuerdo de Gobierno) igual al Interés del Porcentaje de GSK multiplicado por el número total de Directores Independientes (siendo dicho número redondeado al número entero más cercano).

(c) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50.1% o mayor, los tenedores de una mayoría de las Acciones Ordinarias Clase A en manos del público, que votan como una clase separada, tengan derecho a elegir (i) ese número de directores igual a una tercera parte del número total de directores que en ese momento conforman la Junta y (ii) ese número de Directores Independientes igual a la mitad del número total de Directores Independientes.

(d) Después y hasta que el Interés del Porcentaje de GSK sea 50.1% o mayor, el número autorizado de directores en la Junta no será menor a nueve, o ningún número mayor que sea divisible por tres.

(e) En el caso en que un director elegido según los parágrafos (a), (b) y (c) de esta Sección 10, cada director será nominado de acuerdo con los procedimiento expresados en el Acuerdo de Gobierno y tendrá las calificaciones requeridas por el Acuerdo de Gobierno.

11. Ciertas Definiciones. Para los propósitos de este Artículo IV, Sección C, los siguientes términos tendrán el siguiente significado:



(a) "Afiliado" tendrá el significado adscrito a él en el Acuerdo de Gobierno.

(b) "Día Hábil" significa cualquier día que no es un sábado, domingo o festivo.

(c) "Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta" significa (i) todas las acciones de las Acciones Ordinarias en manos del público que no están sujetas a recompra por la Compañía según un plan de compensación de los empleados, funcionarios, directores o consultores desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso, (ii) todas las acciones de las Acciones Ordinarias sujetas a emisión al ejercicio de opciones para adquirir las Acciones Ordinarias otorgadas según un plan de compensación de los empleados, funcionarios, directores o consultores que están o serán completamente fijados desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso, (iii) todas las acciones de las Acciones Ordinarias sujetas a emisión al ejercicio, cambio o conversión de garantías, valores intercambiables o convertibles (fuera de cualquiera de dichas opciones descritas en la cláusula (ii) que son por sus términos ejercibles, intercambiables o convertibles desde la Fecha de Opción o el día final del Período de Opción, según sea el caso.

(d) "Cambio en el Control" significa una liquidación, disolución o terminación de esta corporación y se considerará ocasionado por, o que incluye (i) la adquisición de esta corporación por otra entidad por medio de una transacción o serie de transacciones relacionadas (incluyendo, sin limitación, una reorganización, fusión o consolidación) que resulte en la transferencia de cincuenta por ciento (50%) o más del poder de votación en manos del público de

DOY NOTARIO SESENTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

21

esta corporación; o (ii) una venta de todos o sustanclalmente todos los activos de esta corporación.

(e) "Depositario" significa el banco o fiducia que tiene capital combinado, excedente y ganancias no divididas de al menos $500.000.000 que es designado por la corporación para que sirva como agente para el propósito de recibir certificados que representen las acciones de las Acciones Ordinarias al ejercicio de la Opción de Compra o de la Opción de Venta, según sea el caso, y distribuir el Precio de la Opción de Compra o el Precio de la Opción de Venta de ellas, según sea el caso.

(f) "Notificación de Opción" significa una notificación escrita que elige tener acciones de las Acciones Ordinarias redimidas por la corporación según el ejercicio de la Opción.

(g) "Notificación de Opción" significa una notificación escrita de la corporación a los tenedores de las Acciones Ordinarias que constituyen las Acciones con Opción de Compra/Opción de Venta de (i) los derechos de dicho tenedor para ocasionar que la corporación redima las acciones de las Acciones Ordinarias durante el Período de Opción, (ii) la fecha del comienzo y terminación del Período de Opción, (iii) el Precio de Opción, (iv) la identidad y dirección del Depositario y (v) las instrucciones en cuanto a cómo ejercer la Opción. La Notificación de la Opción cumplirá, en todo aspecto, con los requerimientos de la ley Securities Exchange Act.

(h) "Período de Opción" significa, sujeto a la Sección C.5(b) de este Artículo IV, el período que comienza el 1 de agosto de 2007 y termina al cierre del negocio el treintavo Día Hábil después o en dicha fecha según se

COMO NOTARIO SEGUNDA DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
28 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

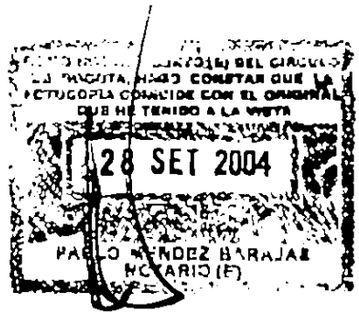
disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act o la ley Hart-Scott Rodino Antitrust Improvements Act de 1976; siempre y cuando, que en el evento de aceleración del Período de Opción según la Sección C.7 de este Artículo IV, el Período de Opción será el período que comienza tan pronto como sea posible siguiendo la fecha de la ocurrencia del Evento de Insolvencia que da origen a dicha aceleración (pero en ningún evento diez días después de dicha fecha) y terminando al cierre del negocio del Día Hábil sesenta después o dicha fecha después según se disponga en la Sección C.5 de este Artículo IV o según se requiera bajo la ley Securities Exchange Act.

(i) Ley "Securities Exchange Act" significará la ley "Securities Exchange Act" de 1934, según se enmendó, y las reglas y regulaciones promulgadas bajo ella.

(j) "Cambio Calificado en Transacción de Control" significará un Cambio en el Control de la Compañía aprobado por una mayoría de Directores Independientes y consumado antes del 1 de julio de 2007 que resulta en el pago o emisión de valores antes de dicha fecha de efectivo o valores con un valor en el mercado justo antes de dicha fecha (según se determina de buena fe por una mayoría de la Junta) igual a o mayor a $12.50 por acción de las Acciones Ordinarias (ajustadas de manera apropiada para tener en cuenta dividendos de acciones, divisiones de acciones, recapitalizaciones y otros semejantes).

12. La Opción de Compra y la Opción de Venta No Cambian en el Control; Cambio Calificado en Transacción de Control.

(a) No obstante cualquier otra disposición de este Artículo IV de este Certificado de Incorporación Escrito de Nuevo, las transacciones para ser



Extracto folio 53

52

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No		No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Acta Final

PATENTE [X] MODELO DE UTILIDAD [ ] DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

53

SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES **THERAVANCE, INC.**

SOLICITUD INTERNACIONAL NO. PCT/US2004/004449

DOMICILIO San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América

REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

TITULO **"DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO"**

CLASIFICACION C07D

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD 10-08-2005 ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTORES MAMMEN, Mathai; DUNHAM, Sarah; HUGHES, Adam; LEE, Tee Weon; HUSFELD, Craig; STANGELAND, Eric y CHEN, Yan.

OTROS _____

511

(FORMA P 104)

EXTRACTO

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/004449

21

22 10 08 2005

31 60/447 843
60/467 035

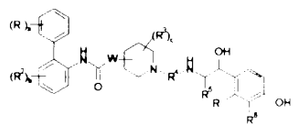
32 14 02 2003
01 05 2003

33 US

51

74 **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

72 MAMMEN Mathai DUNHAM Sarah HUGHES Adam LEE Tae Weon HUSFELD Craig STANGELAND Eric y CHEN Yan



I

Titulo No **Fecha**

(57) **Reivindicación numero 1**

Un compuesto de formula I



R^6 es $NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o $CR^{6C}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrogeno o R^6 y R^7 juntos forman $NR7^aC(O)$ $CR^{7b}=CR^{7c}$ $CR^{7d}=CR^{7e}$ $C(O)$ NR^{7f} $NR^{7g}C(O)$ $CR^{7h}R^7$ $CR^{7j}R^{7k}$ o $CR^{7l}R^{7m}$ $CR^{7n}R^{7o}$ $C(O)$ NR^{7p}

cada uno de R^{6a} R^{6b} R^{6C} R^{6d} y R^{6e} es independientemente hidrogeno o alquilo(1 4C) y

o una sa a ada da solvato o estereoisómero de este

71 **THERAVANCE, INC**

San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de America

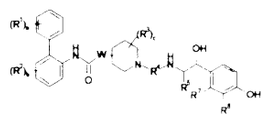
54 TITULO DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENERGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARINICO

(FORMA P-104)

EXTRACTO

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

21



I

10-08-2005

31 60/447,843
60/467,035

32 14-02-2003
01-05-2003

33 US

51

74
ALICIA LLOREDA RICAURTE

72 MAMMEN, Mathai; DUNHAM, Sarah; HUGHES, Adam; LEE, Tae Weon; HUSFELD, Craig; STANGELAND, Eric y CHEN, Yan.

71 **THERAVANCE, INC.**

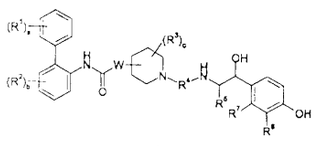
San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.

54 TITULO "DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGOI BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO"

Título No. **Fecha**

(57) **R ivindicación número 1.-**

Un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;
cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;
cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);
c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3c}$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$; o dos grupos R^3 están unidos para formar alquileno(1-3C), alquenileno(2-3C) u oxiran-2,3-diilo;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), flúor, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C),-O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o

(FORMA P-104)

EXTRACTO

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

21

22 10-08-2005

31 60/447,843
60/467,035

32 14-02-2003
01-05-2003

33 US

51

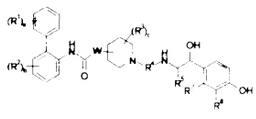
74 **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

72 MAMMEN, Mathai; DUNHAM, Sarah; HUGHES, Adam; LEE, Tae Weon; HUSFELD, Craig; STANGELAND, Eric y CHEN, Yan.

71 **THERAVANCE, INC.**

San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América.

54 TITULO "DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGC BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO"

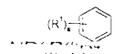


I

Título No. **Fecha**

(57) **Reivindicación número 1.-**

Un compuesto de formula I:



sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(Q^a)C(O)$-, -$C(O)N(Q^b)$-, -$N(Q^c)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(Q^d)$-, -$N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, -$N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, -$OC(O)N(Q^i)$-, -$N(Q^j)C(O)O$- y -$N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 16;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^6 es -$NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o -$CR^{6C}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman -$NR7^aC(O)$-$CR^{7b}=CR^{7c}$-, -$CR^{7d}=CR^{7e}$-$C(O)$-NR^{7f}-, -$NR^{7g}C(O)$-$CR^{7h}R^{7i}$-$CR^{7j}R^{7k}$- o -$CR^{7l}R^{7m}$-$CR^{7n}R^{7o}$-$C(O)$-NR^{7p}-;

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

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

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

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/004449	Fecha de registro (internacional) *(día/mes/año)* 13/02/2004	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 14/02/2003
Solicitante THERAVANCE, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 7 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una **secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, la búsqueda internacional, ver Casilla No. I.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA2 Y AGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 2004/004449

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D401/12 A61K31/4709 C07D211/46 C07D211/48 C07D211/58
C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D453/02

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01/42212 A (ADVANCED MEDICINE INC; MAMMEN MATHAI (US); OARE DAVID (US)) Junio 14, 2001 (2001-06-14) página 121 - página 122; reivindicación 1 página 98, línea 8 - línea 15 ----	1-4, 6-13, 27, 31, 34-39, 41-50
X	WO 01/42213 A (ADVANCED MEDICINE INC; MAMMEN MATHAI (US); OARE DAVID (US)) Junio 14, 2001 (2001-06-14) página 142 - página 143; reivindicación 1 página 96, línea 11 - línea 19 ---- --/---	1-5, 7-18, 20-27, 31, 34-39, 41-50

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
Agosto 17, 2004	30.08.2004

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Fink, D

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 2004/004449

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 99/64035 A (ADVANCED MEDICINE INC; CHOI SEOK KI (US); GRIFFIN JOHN H (US); MORAN) Diciembre 16, 1999 (1999-12-16) página 116 - página 118; reivindicación 1 página 84, línea 9 - línea 15 página 69, línea 21 - línea 23	1-27,31, 34-39, 41-50
X	WO 99/64031 A (ADVANCED MEDICINE INC; CHOI SEOK KI (US); GRIFFIN JOHN H (US); MORAN) Diciembre 16, 1999 (1999-12-16) página 89 - página 91; reivindicación 1 página 74, línea 8 - línea 15 página 59, línea 31 - página 60, línea 2	1-5, 7-18, 20-27, 31, 34-39, 41-50

/—

1

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 34-40, 49 y 50 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0142212 A	14-06-2001	AT 271039 T	15-07-2004
		AU 1951801 A	18-06-2001
		AU 2067401 A	18-06-2001
		BR 0015963 A	06-08-2002
		CA 2392028 A1	14-06-2001
		CA 2392030 A1	14-06-2001
		CN 1407970 T	02-04-2003
		CZ 20021830 A3	16-10-2002
		EP 1235803 A1	04-09-2002
		EP 1235802 A1	04-09-2002
		HU 0203677 A2	28-03-2003
		JP 2003516390 T	13-05-2003
		JP 2003516391 T	13-05-2003
		NO 20022683 A	02-07-2002
		NZ 518722 A	26-03-2004
		SK 7982002 A3	03-12-2002
		WO 0142213 A1	14-06-2001
		WO 0142212 A1	14-06-2001
		US 2004110229 A1	10-06-2004
		US 2004116706 A1	17-06-2004
		US 2004054187 A1	18-03-2004
		US 6693202 B1	17-02-2004
		US 2004029919 A1	12-02-2004
		US 2002049195 A1	25-04-2002
WO 0142213 A	14-06-2001	AT 271039 T	15-07-2004
		AU 1951801 A	18-06-2001
		AU 2067401 A	18-06-2001
		BR 0015963 A	06-08-2002
		CA 2392028 A1	14-06-2001
		CA 2392030 A1	14-06-2001
		CN 1407970 T	02-04-2003
		CZ 20021830 A3	16-10-2002
		EP 1235803 A1	04-09-2002
		EP 1235802 A1	04-09-2002
		HU 0203677 A2	28-03-2003
		JP 2003516390 T	13-05-2003
		JP 2003516391 T	13-05-2003
		NO 20022683 A	02-07-2002
		NZ 518722 A	26-03-2004
		SK 7982002 A3	03-12-2002
		WO 0142213 A1	14-06-2001
		WO 0142212 A1	14-06-2001
		US 2004110229 A1	10-06-2004
		US 2004116706 A1	17-06-2004
		US 2004054187 A1	18-03-2004
		US 6693202 B1	17-02-2004
		US 2004029919 A1	12-02-2004
		US 2002049195 A1	25-04-2002
WO 9964035 A	16-12-1999	AU 4335299 A	30-12-1999
		AU 4336899 A	30-12-1999
		AU 4337699 A	30-12-1999
		AU 4423499 A	30-12-1999
		AU 4425399 A	30-12-1999
		AU 4426599 A	30-12-1999
		AU 4543599 A	30-12-1999
		AU 4543799 A	30-12-1999

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9964035 A		AU 4543999 A	30-12-1999
		AU 4549199 A	30-12-1999
		AU 763638 B2	31-07-2003
		AU 4550899 A	30-12-1999
		AU 4551499 A	30-12-1999
		AU 4551599 A	30-12-1999
		AU 4552099 A	30-12-1999
		AU 4557099 A	30-12-1999
		AU 4672799 A	30-12-1999
		AU 4674799 A	30-12-1999
		AU 4675199 A	30-12-1999
		AU 4675299 A	30-12-1999
		AU 4675399 A	30-12-1999
		AU 4675499 A	30-12-1999
		AU 4677699 A	10-01-2000
		AU 4818199 A	30-12-1999
		AU 5203999 A	30-12-1999
		BR 9910832 A	16-10-2001
		CA 2315883 A1	16-12-1999
		CA 2318055 A1	16-12-1999
		CA 2318192 A1	16-12-1999
		CA 2318286 A1	16-12-1999
		CA 2318547 A1	16-12-1999
		CA 2318894 A1	16-12-1999
		CA 2319068 A1	16-12-1999
		CA 2319159 A1	16-12-1999
		CA 2319174 A1	16-12-1999
		CA 2319175 A1	16-12-1999
		CA 2319496 A1	16-12-1999
		CA 2319497 A1	16-12-1999
		CA 2319643 A1	16-12-1999
		CA 2319650 A1	29-12-1999
		CA 2319651 A1	16-12-1999
		CA 2319730 A1	16-12-1999
		CA 2319751 A1	16-12-1999
		CA 2319756 A1	16-12-1999
		CA 2320926 A1	16-12-1999
		CA 2321120 A1	16-12-1999
		CA 2321152 A1	16-12-1999
		CA 2321170 A1	16-12-1999
		CA 2321191 A1	16-12-1999
WO 9964031 A	16-12-1999	AU 4335299 A	30-12-1999
		AU 4336899 A	30-12-1999
		AU 4337699 A	30-12-1999
		AU 4423499 A	30-12-1999
		AU 4425399 A	30-12-1999
		AU 4426599 A	30-12-1999
		AU 4543599 A	30-12-1999
		AU 4543799 A	30-12-1999
		AU 4543999 A	30-12-1999
		AU 4549199 A	30-12-1999
		AU 763638 B2	31-07-2003
		AU 4550899 A	30-12-1999
		AU 4551499 A	30-12-1999
		AU 4551599 A	30-12-1999
		AU 4552099 A	30-12-1999
		AU 4557099 A	30-12-1999

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9964031 A	AU	4672799 A	30-12-1999
	AU	4674799 A	30-12-1999
	AU	4675199 A	30-12-1999
	AU	4675299 A	30-12-1999
	AU	4675399 A	30-12-1999
	AU	4675499 A	30-12-1999
	AU	4677699 A	10-01-2000
	AU	4818199 A	30-12-1999
	AU	5203999 A	30-12-1999
	BR	9910832 A	16-10-2001
	CA	2315883 A1	16-12-1999
	CA	2318055 A1	16-12-1999
	CA	2318192 A1	16-12-1999
	CA	2318286 A1	16-12-1999
	CA	2318547 A1	16-12-1999
	CA	2318894 A1	16-12-1999
	CA	2319068 A1	16-12-1999
	CA	2319159 A1	16-12-1999
	CA	2319174 A1	16-12-1999
	CA	2319175 A1	16-12-1999
	CA	2319496 A1	16-12-1999
	CA	2319497 A1	16-12-1999
	CA	2319643 A1	16-12-1999
	CA	2319650 A1	29-12-1999
	CA	2319651 A1	16-12-1999
	CA	2319730 A1	16-12-1999
	CA	2319751 A1	16-12-1999
	CA	2319756 A1	16-12-1999
	CA	2320926 A1	16-12-1999
	CA	2321120 A1	16-12-1999
	CA	2321152 A1	16-12-1999
	CA	2321170 A1	16-12-1999
	CA	2321191 A1	16-12-1999

P. ENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
THERAVANCE, INC.
Attn. Hagenah, Jeffrey A.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

RECEIVED
AUG 30 2004
THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference P-157-PCT	Date of mailing (day/month/year) 30/08/2004
	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2004/004449	International filing date (day/month/year) 13/02/2004
Applicant THERAVANCE INC.	

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41–22) 740.14.35

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL–2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Dominique Hundt Article 19 Amend 10/20/04

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

Resp to Written Opinion Possible, IDS Due 9/27/04
11/29/04

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In cases of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

64

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged,

(ii) the claim is cancelled,

(iii) the claim is new,

(iv) the claim replaces one or more claims as filed,

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1 [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2 [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

BNSDOCID: <XB ISA220NOT.M94 >

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P-157-PCT	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2004/004449	International filing date (day/month/year) 13/02/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 14/02/2003
Applicant THERAVANCE INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box III).

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   BIPHENYL DERIVATIVES HAVING BETA2 ADRENERGIC RECEPTOR AGONIST AND MUSCARINIC RECEPTOR ANTAGONIST ACTIVITY

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the **drawings**,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/004449

66

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 A61K31/4709 C07D211/46 C07D211/48 C07D211/58
C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D453/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/42212 A (ADVANCED MEDICINE INC ; MAMMEN MATHAI (US); OARE DAVID (US)) 14 June 2001 (2001-06-14) page 121 - page 122; claim 1 page 98, line 8 - line 15	1-4, 6-13,27, 31, 34-39, 41-50
X	WO 01/42213 A (ADVANCED MEDICINE INC ; MAMMEN MATHAI (US); OARE DAVID (US)) 14 June 2001 (2001-06-14) page 142 - page 143; claim 1 page 96, line 11 - line 19	1-5, 7-18, 20-27, 31, 34-39, 41-50

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 August 2004	30/08/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fink, D

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

67

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/64035 A (ADVANCED MEDICINE INC ; CHOI SEOK KI (US); GRIFFIN JOHN H (US); MORAN) 16 December 1999 (1999-12-16) page 116 - page 118; claim 1 page 84, line 9 - line 15 page 69, line 21 - line 23	1-27,31, 34-39, 41-50
X	WO 99/64031 A (ADVANCED MEDICINE INC ; CHOI SEOK KI (US); GRIFFIN JOHN H (US); MORAN) 16 December 1999 (1999-12-16) page 89 - page 91; claim 1 page 74, line 8 - line 15 page 59, line 31 - page 60, line 2	1-5, 7-18, 20-27, 31, 34-39, 41-50

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/004449 68

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 34-40, 49 and 50 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/004449

69

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0142212 A	14-06-2001	AT 271039 T	15-07-2004
		AU 1951801 A	18-06-2001
		AU 2067401 A	18-06-2001
		BR 0015963 A	06-08-2002
		CA 2392028 A1	14-06-2001
		CA 2392030 A1	14-06-2001
		CN 1407970 T	02-04-2003
		CZ 20021830 A3	16-10-2002
		EP 1235803 A1	04-09-2002
		EP 1235802 A1	04-09-2002
		HU 0203677 A2	28-03-2003
		JP 2003516390 T	13-05-2003
		JP 2003516391 T	13-05-2003
		NO 20022683 A	02-07-2002
		NZ 518722 A	26-03-2004
		SK 7982002 A3	03-12-2002
		WO 0142213 A1	14-06-2001
		WO 0142212 A1	14-06-2001
		US 2004110229 A1	10-06-2004
		US 2004116706 A1	17-06-2004
		US 2004054187 A1	18-03-2004
		US 6693202 B1	17-02-2004
		US 2004029919 A1	12-02-2004
		US 2002049195 A1	25-04-2002
WO 0142213 A	14-06-2001	AT 271039 T	15-07-2004
		AU 1951801 A	18-06-2001
		AU 2067401 A	18-06-2001
		BR 0015963 A	06-08-2002
		CA 2392028 A1	14-06-2001
		CA 2392030 A1	14-06-2001
		CN 1407970 T	02-04-2003
		CZ 20021830 A3	16-10-2002
		EP 1235803 A1	04-09-2002
		EP 1235802 A1	04-09-2002
		HU 0203677 A2	28-03-2003
		JP 2003516390 T	13-05-2003
		JP 2003516391 T	13-05-2003
		NO 20022683 A	02-07-2002
		NZ 518722 A	26-03-2004
		SK 7982002 A3	03-12-2002
		WO 0142213 A1	14-06-2001
		WO 0142212 A1	14-06-2001
		US 2004110229 A1	10-06-2004
		US 2004116706 A1	17-06-2004
		US 2004054187 A1	18-03-2004
		US 6693202 B1	17-02-2004
		US 2004029919 A1	12-02-2004
		US 2002049195 A1	25-04-2002
WO 9964035 A	16-12-1999	AU 4335299 A	30-12-1999
		AU 4336899 A	30-12-1999
		AU 4337699 A	30-12-1999
		AU 4423499 A	30-12-1999
		AU 4425399 A	30-12-1999
		AU 4426599 A	30-12-1999
		AU 4543599 A	30-12-1999
		AU 4543799 A	30-12-1999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964035 A		AU 4543999 A	30-12-1999
		AU 4549199 A	30-12-1999
		AU 763638 B2	31-07-2003
		AU 4550899 A	30-12-1999
		AU 4551499 A	30-12-1999
		AU 4551599 A	30-12-1999
		AU 4552099 A	30-12-1999
		AU 4557099 A	30-12-1999
		AU 4672799 A	30-12-1999
		AU 4674799 A	30-12-1999
		AU 4675199 A	30-12-1999
		AU 4675299 A	30-12-1999
		AU 4675399 A	30-12-1999
		AU 4675499 A	30-12-1999
		AU 4677699 A	10-01-2000
		AU 4818199 A	30-12-1999
		AU 5203999 A	30-12-1999
		BR 9910832 A	16-10-2001
		CA 2315883 A1	16-12-1999
		CA 2318055 A1	16-12-1999
		CA 2318192 A1	16-12-1999
		CA 2318286 A1	16-12-1999
		CA 2318547 A1	16-12-1999
		CA 2318894 A1	16-12-1999
		CA 2319068 A1	16-12-1999
		CA 2319159 A1	16-12-1999
		CA 2319174 A1	16-12-1999
		CA 2319175 A1	16-12-1999
		CA 2319496 A1	16-12-1999
		CA 2319497 A1	16-12-1999
		CA 2319643 A1	16-12-1999
		CA 2319650 A1	29-12-1999
		CA 2319651 A1	16-12-1999
		CA 2319730 A1	16-12-1999
		CA 2319751 A1	16-12-1999
		CA 2319756 A1	16-12-1999
		CA 2320926 A1	16-12-1999
		CA 2321120 A1	16-12-1999
		CA 2321152 A1	16-12-1999
		CA 2321170 A1	16-12-1999
		CA 2321191 A1	16-12-1999
WO 9964031 A	16-12-1999	AU 4335299 A	30-12-1999
		AU 4336899 A	30-12-1999
		AU 4337699 A	30-12-1999
		AU 4423499 A	30-12-1999
		AU 4425399 A	30-12-1999
		AU 4426599 A	30-12-1999
		AU 4543599 A	30-12-1999
		AU 4543799 A	30-12-1999
		AU 4543999 A	30-12-1999
		AU 4549199 A	30-12-1999
		AU 763638 B2	31-07-2003
		AU 4550899 A	30-12-1999
		AU 4551499 A	30-12-1999
		AU 4551599 A	30-12-1999
		AU 4552099 A	30-12-1999
		AU 4557099 A	30-12-1999

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964031 A		AU 4672799 A	30-12-1999
		AU 4674799 A	30-12-1999
		AU 4675199 A	30-12-1999
		AU 4675299 A	30-12-1999
		AU 4675399 A	30-12-1999
		AU 4675499 A	30-12-1999
		AU 4677699 A	10-01-2000
		AU 4818199 A	30-12-1999
		AU 5203999 A	30-12-1999
		BR 9910832 A	16-10-2001
		CA 2315883 A1	16-12-1999
		CA 2318055 A1	16-12-1999
		CA 2318192 A1	16-12-1999
		CA 2318286 A1	16-12-1999
		CA 2318547 A1	16-12-1999
		CA 2318894 A1	16-12-1999
		CA 2319068 A1	16-12-1999
		CA 2319159 A1	16-12-1999
		CA 2319174 A1	16-12-1999
		CA 2319175 A1	16-12-1999
		CA 2319496 A1	16-12-1999
		CA 2319497 A1	16-12-1999
		CA 2319643 A1	16-12-1999
		CA 2319650 A1	29-12-1999
		CA 2319651 A1	16-12-1999
		CA 2319730 A1	16-12-1999
		CA 2319751 A1	16-12-1999
		CA 2319756 A1	16-12-1999
		CA 2320926 A1	16-12-1999
		CA 2321120 A1	16-12-1999
		CA 2321152 A1	16-12-1999
		CA 2321170 A1	16-12-1999
		CA 2321191 A1	16-12-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
Septiembre 2 de 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/074246 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/004449

(22) Fecha de Registro Internacional: Febrero 13, 2004 (13.02.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/447,843	Febrero 14 de 2003 (14.02.2003)	US
60/467,035	Mayo 1 de 2003 (01.05.2003)	US

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): THERAVANCE, INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): MAMMEN, Mathai [CA/US]; 5 Barcelona Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US) DUNHAM, Sarah [US/US]; 124 Hillside Avenue, San Rafael, CA 94901 (US). HUGHES, Adam [GB/US]; 1910 Greenwich Street #3, San Francisco, CA 94123 (US). LEE, Tae Weon [KR/US]; 2930 Ramona Street, Palo Alto, CA 94306 (US). HUSFELD, Craig [US/US]; 3811 Farm Hill Boulevard, Redwood City, CA 94061 (US). STANGELAND, Eric [US/US]; 896 Corona Drive, Pacifica, CA 94044(US).

(74) Agentes: HAGENAH, Jeffrey, A. et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

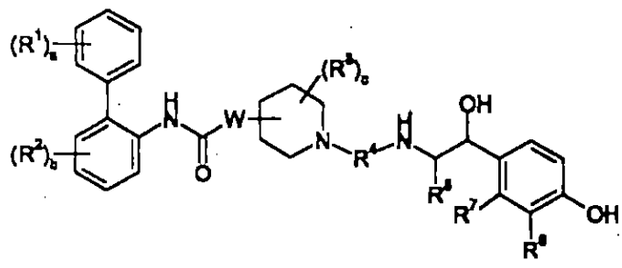
(81) Estados Designados (nacionales): (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- sin Reporte de búsqueda internacional y para ser republicada de nuevo en el caso de recibo de este reporte.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE BIFENILO"



I

(57) Resumen: Esta invención provee derivados de bifenilo de formula I: en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, W, a, b y c son como se definieron en la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Los derivados de bifenilo de esta invención poseen actividad agonista del receptor adrenérgico $_2$ y antagonista del receptor muscarínico, y por lo tanto, tales derivados de bifenilo son útiles para el tratamiento de desordenes pulmonares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 September 2004 (02.09.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/074246 A2

(51) International Patent Classification[7]: C07D

(21) International Application Number:
PCT/US2004/004449

(22) International Filing Date: 13 February 2004 (13.02.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/447,843 14 February 2003 (14.02.2003) US
60/467,035 1 May 2003 (01.05.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): THERAVANCE INC. [US/US]; 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): MAMMEN, Mathai [CA/US]; 5 Barcelona Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). DUNHAM, Sarah [US/US]; 124 Hillside Avenue, San Rafael, CA 94901 (US). HUGHES, Adam [GB/US]; 1910 Greenwich Street #3, San Francisco, CA 94123 (US). LEE, Tae Weon [KR/US]; 2930 Ramona Street, Palo Alto, CA 94306 (US). HUSFELD, Craig [US/US]; 3811 Farm Hill Boulevard, Redwood City, CA 94061 (US). STANGELAND, Eric [US/US]; 896 Corona Drive, Pacifica, CA 94044 (US).

(74) Agents: HAGENAH, Jeffrey, A. et al.; Theravance, Inc., 901 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US).

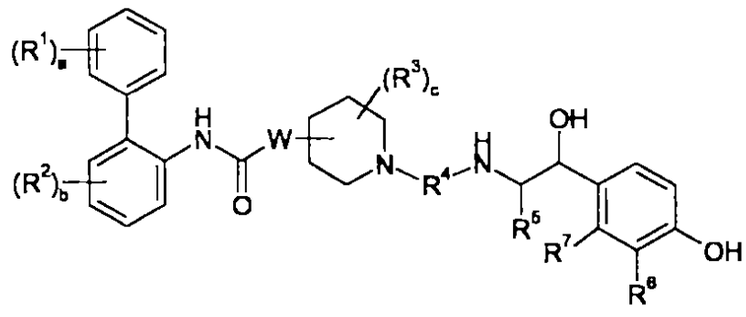
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BIPHENYL DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: This invention provides biphenyl derivatives of formula I: wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, W, a, b and c are as defined in the specification, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof. The biphenyl derivatives of this invention possess both β_2 adrenergic receptor agonist and muscarinic receptor antagonist activity and therefore, such biphenyl derivatives are useful for treating pulmonary disorders, such as chronic obstructive pulmonary disease and asthma.

WO 2004/074246 A2

TRATADO DE COOPERACI N DE PATENTES PCT/US2004/004449

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año) 03 de Febrero de 2005 (03.02.2005)	
Archivo de referencia del solicitante o agente P-157-PCT	**NOTIFICACION IMPORTANTE**
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449	**Fecha de registro internacional** *(día/mes/año)* 13 de Febrero de 2004 (13.02.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección	País de Nacionalidad	País de Residencia
DUNHAM, Sarah 124 Hillside Avenue San Rafael, CA 94901 Estados Unidos de América	US	US
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleimpresora	

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☒ la residencia

Nombre y Dirección	País de Nacionalidad	País de Residencia
DUNHAM, Sarah 10 Hawksburn Road South Yarra 3141 Victoria Australia	US	AU
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleimpresora	

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO **34, chemin des Colombettes** **1211 Geneva 20, Switzerland** Facsímile No.: (41-22) 338.70.90	Funcionario autorizado François BAECHLER (fax 338-7090) Teléfono No.: (41-22) 338.9544

RECEIVED
FEB 1 6 2005
THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT
PCT

PATENT COOPERATION TREATY

51
75

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 03 February 2005 (03.02.2005)	
Applicant's or agent's file reference P-157-PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2004/004449	**International filing date** (day/month/year) 13 February 2004 (13.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
DUNHAM, Sarah 124 Hillside Avenue San Rafael, CA 94901 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [X] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
DUNHAM, Sarah 10 Hawksburn Road South Yarra 3141 Victoria Australia	US	AU
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO **34, chemin des Colombettes** **1211 Geneva 20, Switzerland**	Authorized officer François BAECHLER (fax 338-7090)
Facsimile No. (41-22) 338.70.90	Telephone No. (41-22) 338 9544

Form PCT/IB/306 (March 1994) 006588890

76

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT/US2004/004449

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
25 de Julio de 2005 (25.07.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-157-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

Fecha de registro Internacional *(día/mes/año)*
13 de Febrero de 2004 (13.02.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección
HUGHES, Adam
1910 Greenwich Street # 3
San Francisco, CA 94123
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad	País de Residencia
GB	US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección
HUGHES, Adam
1221 Judson Street
Belmont, CA 94002
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad	País de Residencia
GB	US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.70.90

Funcionario autorizado
Sun LEE

Teléfono No.: (41-22) 338.8710

Forma PCT/IB/306 (Marzo 1994) 008756956

77

RECEIVED
AUG 0 4 2005
THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
25 July 2005 (25.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference: P-157-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No.: PCT/US2004/004449	International filing date (day/month/year): 13 February 2004 (13.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HUGHES, Adam 1910 Greenwich Street #3 San Francisco, CA 94123 United States of America	GB	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HUGHES, Adam 1221 Judson Street Belmont, CA 94002 United States of America	GB	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sun LEE
Facsimile No. +41 22 338 7080	Telephone No. (41-22) 338 8710

78

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
01 de Junio de 2005 (01.06.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-157-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
13 de Febrero de 2004 (13.02.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección
LEE, Tae Weon
2930 Ramona Street
Palo Alto, CA 94306
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad	País de Residencia
KR	US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección
LEE, Tae Weon
425 Grant Avenue #31
Palo Alto, CA 94306
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad	País de Residencia
KR	US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.70.90

Funcionario autorizado
Sun LEE (fax 338-7090)

Teléfono No.: (41-22) 338.8710

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

RECEIVED
JUN 0 8 2005
THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

Date of mailing (day/month/year) 01 June 2005 (01.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference P-157-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2004/004449	International filing date (day/month/year) 13 February 2004 (13.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LEE, Tae Weon 2930 Ramona Street Palo Alto, CA 94306 United States of America	KR	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LEE, Tae Weon 425 Grant Avenue #31 Palo Alto, CA 94306 United States of America	KR	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[X] the International Preliminary Examining Authority
[ ] the designated Offices concerned
[X] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sun LEE (fax 338-7090)
Facsimile No. (41-22) 338.70.90	Telephone No. (41-22) 338 8710

Form PCT/IB/306 (March 1994) 006707064

80

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
Estados Unidos de América

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
04 de Mayo de 2005 (04.05.2005)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P-157-PCT

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
13 de Febrero de 2004 (13.02.2004)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☐ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección	País de Nacionalidad	País de Residencia
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleimpresora	

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☒ la persona ☒ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección	País de Nacionalidad	País de Residencia
CHEN, Yan 1421 Bellevue Avenue, #201 Burlingame, CA 94010 Estados Unidos de América	CN	US
	No. Teléfono	
	No. Facsímile	
	No. Teleimpresora	

3. Otras observaciones, si fuese necesario:
La persona identificada en la casilla 2 debe ser adicionada al registro como solicitante para Los Estados Unidos de América solamente e inventor para todos los Estados designados.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.70.90

Funcionario autorizado
Rodolfo CLEMENTE

Teléfono No.: (41-22) 338.8456

PATENT COOPERATION TREATY

51 81

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

RECEIVED
MAY 16 2005
THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 04 May 2005 (04.05.2005)	
Applicant's or agent's file reference P-157-PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2004/004449	International filing date (day/month/year) 13 February 2004 (13.02.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
CHEN, Yan 1421 Bellevue Avenue, #201 Burlingame, CA 94010 United States of America	CN	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 should be added to the record as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Rodolfo CLEMENTE
Facsimile No. (41-22) 338.70.90	Telephone No. (41-22) 338 8468

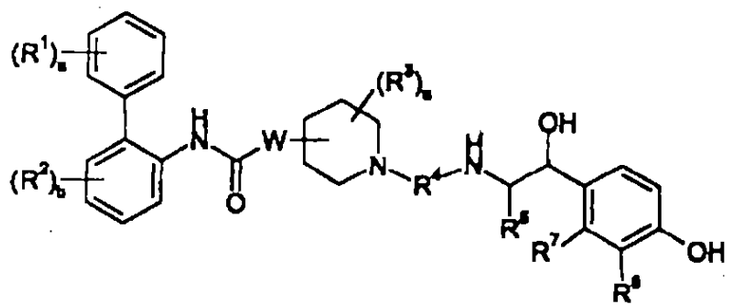
Form PCT/IB/306 (March 1994) 006882238

82

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3c}$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$; o dos grupos R^3 están unidos para formar alquileno(1-3C), alquenileno(2-3C) u oxiran-2,3-diilo;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), flúor, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C),-O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), $-S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)$-, $-C(O)N(Q^b)$-, $-N(Q^c)S(O)_2$-, $-S(O)_2N(Q^d)$-, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, $-OC(O)N(Q^i)$-, $-N(Q^j)C(O)O$- y $-N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 16;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o $-CR^{6C}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman $-NR7^aC(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$;

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

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

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

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, está en el rango de 8 a 14.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, es 8, 9, 10 u 11.

4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde W está unido al anillo piperidina en la posición 4- con respecto al átomo de nitrógeno.

5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde a, b, y c son cada uno 0, y W^a y R^5 son ambos hidrógeno.

6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde W representa O.

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^6 es -NHCHO o $-CH_2OH$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman -NHC(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-NH-, $-CH_2-CH_2-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-CH_2-CH_2-$.

8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es un grupo divalente de formula: $-(R^{4a})_d-$ en donde R^{4a} es alquileno(4-10C).

9. El compuesto de la Reivindicación 8, en donde R^4 es $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9$, y $-(CH_2)_{10}-$.

10. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^2)_h-(R^{4d})_f-$$

en donde R^{4a} es alquileno(1-10C), A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

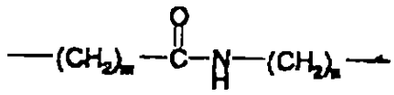
11. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-Q-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

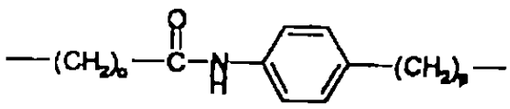
en donde Q es -O- o -N(Q^k)-; Q^k es hidrógeno o alquilo(1-3C); R^{4a} es alquileno(1-10C); A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

12. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde Q es -N(Q^a)C(O)- o -C(O)N(Q^b)-.

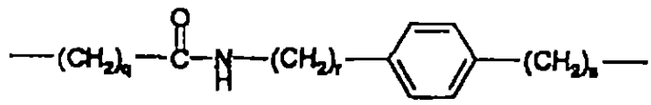
13. El compuesto de la Reivindicación 12, en donde R^4 es seleccionado de:



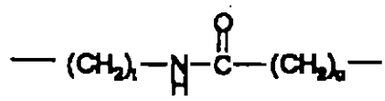
en donde m es un entero de 2 a 10; y n es un entero de 2 a 10; siempre y cuando que m + n sea un entero de 4 a 12;



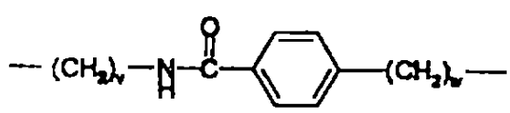
en donde o es un entero de 2 a 7; y p es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que o + p sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



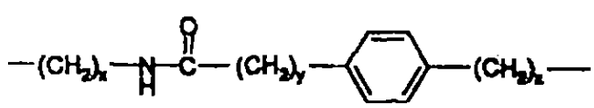
en donde q es un entero de 2 a 6; r es un entero de 1 a 5; y s es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que q + r + s sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



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;

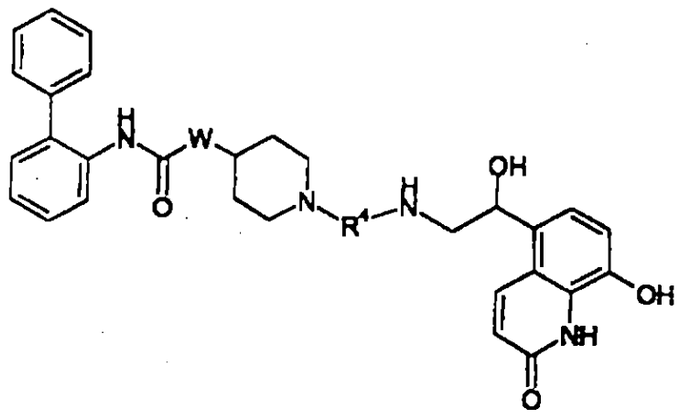


en donde v es un entero de 2 a 7; y w es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que v + w sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y



en donde x es un entero de 2 a 6; y es un entero de 1 a 5; y z es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que x + y + z sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

14. Un compuesto de formula II:



II

en donde

W representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^4 es un grupo divalente de formula

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con

1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C), -O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C), S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), $-S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)$-, $-C(O)N(Q^b)$-, $-N(Q^c)S(O)_2$-, $-S(O)_2N(Q^d)$-, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, $-OC(O)N(Q^i)$- y $-N(Q^j)C(O)O$-, $-N(Q^k)$;

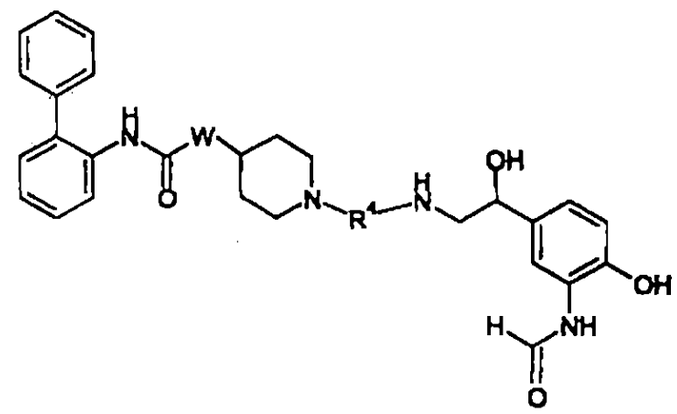
Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

15. Un compuesto de formula III:



III

en donde

W representa O o NW^a;
W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^4 es un grupo divalente de formula

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-,

heteroarileno(2-9C), -O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C), S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(Q^a)C(O)$-, -$C(O)N(Q^b)$-, -$N(Q^c)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(Q^d)$-, -$N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, -$N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, -$OC(O)N(Q^i)$- y -$N(Q^j)C(O)O$-, -$N(Q^k)$;

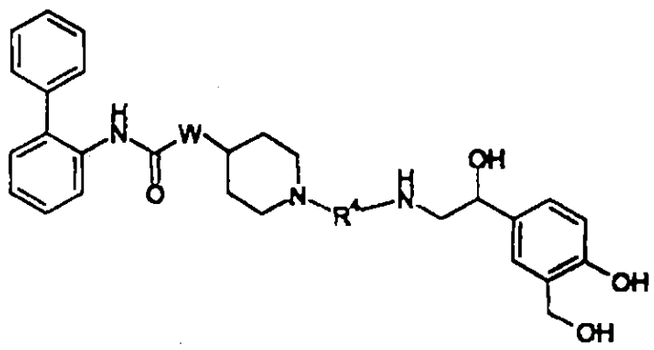
Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

16. Un compuesto de formula IV:



IV

W representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^4 es un grupo divalente de formula

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C), -O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no

sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C), S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(Q^a)C(O)$-, -$C(O)N(Q^b)$-, -$N(Q^c)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(Q^d)$-, -$N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, -$N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, -$OC(O)N(Q^i)$- y -$N(Q^j)C(O)O$-, -$N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, formar un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

17. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido está en el rango de 8 a 14.

18. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 es 8, 9, 10 u 11.

19. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde W representa O.

20. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es un grupo divalente de formula: $-(R^{4a})^d-$ en donde R^{4a} es alquileno(4-10C).

21. El compuesto de la Reivindicación 20, en donde R^4 es $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9$, y $-(CH_2)_{10}-$.

22. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^2)_h-(R^{4d})_r-$$

en donde R^{4a} es alquileno(1-10C), A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

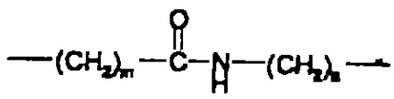
23. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-Q-(A^2)_h-(R^{4d})_r-$$

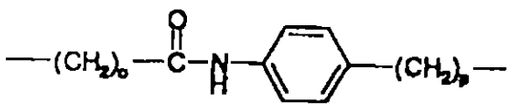
en donde Q es -O- o $-N(Q^k)-$; Q^k es hidrógeno o alquilo(1-3C); R^{4a} es alquileno(1-10C); A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

24. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde Q es $-N(Q^a)C(O)-$ o $-C(O)N(Q^b)-$.

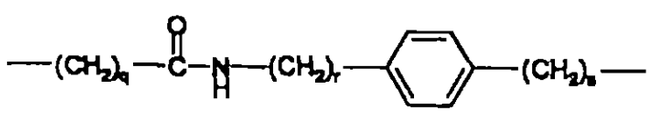
25. El compuesto de la Reivindicación 24, en donde R^4 es seleccionado de:



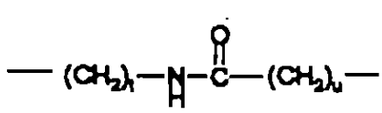
en donde m es un entero de 2 a 10; y n es un entero de 2 a 10; siempre y cuando que m + n sea un entero de 4 a 12;



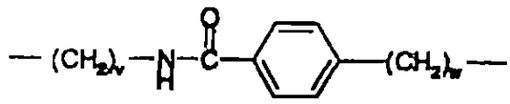
en donde o es un entero de 2 a 7; y p es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que o + p sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



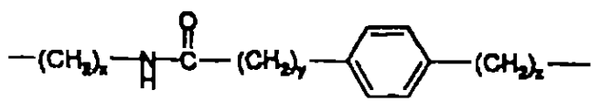
en donde q es un entero de 2 a 6; r es un entero de 1 a 5; y s es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que q + r + s sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



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 donde v es un entero de 2 a 7; y w es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que v + w sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y



en donde x es un entero de 2 a 6; y es un entero de 1 a 5; y z es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que x + y + z sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

26. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es seleccionado de:

-$(CH_2)_7$-;
-$(CH_2)_8$-;
-$(CH_2)_9$-;
-$(CH_2)_{10}$-;
-$(CH_2)_{11}$-;
-$(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_5$-;
-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)(CH_2)_5$-;
-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2NHC(O)$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH(CH_2)_5$;

-$(CH_2)_3NHC(O)NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(ciclohex-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(ciclopent-1,3-ileno)-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[-$(CH_2)_2C(O)$](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-;

1-[-$(CH_2)_2NHC(O)$](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

-CH_2-(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(pirid-2,6-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-ciclopent-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)-(isómero-(*S*));

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)-(isómero-(*R*));

2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)C(O)$(CH_2)_4$-;

2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(4-clorofen-1,3 ileno)CH_2-;

-CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(4-metilfen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(6-clorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(2-clorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(2,6-diclorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NHCH_2$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

4-[-CH_2-](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)N(CH_2CH_3)$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_2NHC(O)$(piperidin-4-il)-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(3-nitrofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)-;

1-[-CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)-;

5-[-$(CH_2)_2$NHC(O)](pirid-2-il)CH_2-;

-CH_2-(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-CH_2-(tien-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(3-clorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-(CF_3O-)fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$S(O)$_2$NH$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)S(O)$_2$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-bromofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_5$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

4-[-$(CH_2)_2$-](piperidin-1-il)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH$(CH_3)(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,5-difluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[-CH_2(pirid-2,6-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-;

-$(CH_2)_3$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$NH(naft-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3$](piperidin-1,il)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

2-[-$(CH_2)_2$](bencimidazol-5-il)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_4$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_5$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_5$NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N$(CH_3)(CH_2)_2$(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_3$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_4$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$](piperidin-4-il)-CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,2-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3$O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$CH_2CH(OH)CH_2NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_4NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$CH_2NHC(O)CH_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2NHC(O)CH_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2O$(fen-1,3-ileno)$O(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2O$(fen-1,2-ileno)$O(CH_2)_2$-;

-CH_2(fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2CONH(CH_2)_6$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_4$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(furan-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

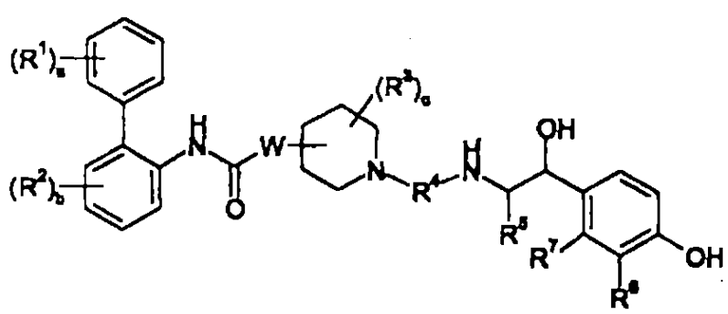
4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_3$(tetrahidrofuran-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-; y

-$(CH_2)_2O$(fen-1,4-ileno)C(O)$(CH_2)_2$-

27. Un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^3c$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), heteroarileno(2-9C) y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está 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, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$ y $-N(Q^j)C(O)O-$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i y Q^j son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, formar un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 8 a 14;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

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

cada uno de R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} y R^{6e} es independientemente hidrógeno o alquilo(1-4C); y

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

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

28. Un compuesto seleccionado de:

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

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

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

1-{9-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo)etilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-[[(*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

1-bifenil-2-il-3-(1-{9-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]nonil}piperidin-4-il)urea;

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

1-[2-({(1R,3S)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-(2-Cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

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

1-[2-fluoro-3-(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

1-[3-(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-4-il)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{7-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]heptil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{8-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]octil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(3-{5-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil}ureido)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(3-{5-[2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil}ureido)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

3-[4-(3-bifenil-2-il-ureido)piperidin-1-il]-N-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)propionamida;

1-2-[(6-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piridin-2-ilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(((1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{(S)-1-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-((*S*)-1-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoil}pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[(*S*)-1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)pirrolidin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{(*R*)-1-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-cloro-3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

N-{2-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)-piperidin-1-il]etil}-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzamida;

1-Bifenil-2-il-3-{1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxo-propil]piperidin-4-il}urea;

3-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)piperidin-1-il]-*N*-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)propionamida;

1-(2-fuoro-3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(2-cloro-5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2,6-dicloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-[[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]metil}-benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-*il*)etilamino]metil}-3-nitro-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-({4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexanocarbonil}-metilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-fluoro-3-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-*il*)etilamino]piperidin-1-*ilmetil*}bencil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(6-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piridin-3-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

NR

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-fluoro-3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(3-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(4-{2-[(*S*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-yodo-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-6-metilfenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(2-bromo-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-fluoro-3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[5-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)pentil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-1-metil-etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-(2-fluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2,5-difluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-{6-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-naftalen-1-ilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-1H-benzoimidazol-2-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-hexanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(1-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-5-il)etilamino]propionil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(2-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexil}-etil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il) etilamino]metil}-2,6-diyodo-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

1-[2-(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-[[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-{2-[3-(4-[[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}bencil)-ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metil-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(3-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(3-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilamino}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{[2-(3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilamino}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{1-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-(2-{1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-hidroxi-3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)butil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-({2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}metil)fenilcarbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(2-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}etil)fenilcarbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-(2-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(2-{2-[(*S*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-il)etilamino]metil}fenoxi)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}furan-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)-1-metilureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(3-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}tetrahidrofuran-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etilcarbamoil}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il éster del ácido (2'-fluorobifenil-2-il)carbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido (3'-cloro-3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido (3',5'-dicloro-3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il éster del ácido (3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico;

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

1-[2-(4-[[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}fenilcarbamoil)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{9-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il) etilamino]pentilcarbamoil}-etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{5-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentilcarbamoil}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{6-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-[[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}benzoilamino)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{3-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

4-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano;

8-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

7-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-9-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano; y

9-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-3-oxa-9-aza-triciclo[3.3.1.0*2,4*]non-7-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

29. 1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

30. 1-(2-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

31. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.

32. La composición farmacéutica de la Reivindicación 31, en donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-inflamatorio esteroidal.

33. La composición farmacéutica de la Reivindicación 31, en donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor PDE_4.

34. Un método para el tratamiento de un desorden pulmonar, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.

35. Un método para proveer broncodilatación en un paciente, el método comprende administrar a un paciente que require broncodilatación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.

36. Un método para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.

37. Un método para el tratamiento de un desorden pulmonar, el método comprende administrar un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor muscarínico y actividad agonista del receptor adrénergico β_2.

38. El método de la Reivindicación 37, en donde el compuesto tiene un K_i para el receptor muscarínico M_3 de menos de aproximadamente 100 nM y un EC_{50} para el receptor adrenérgico β_2 de menos de aproximadamente 100 nM.

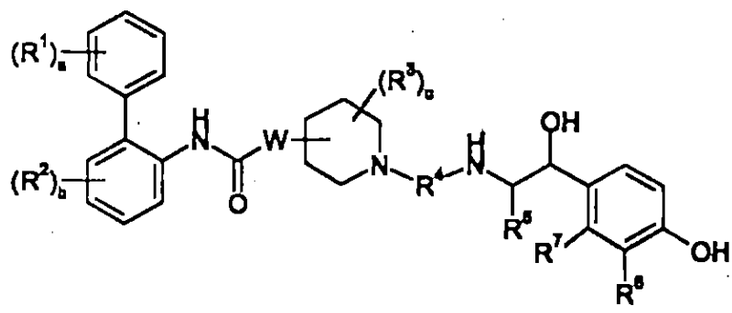
39. El método de la Reivindicación 37 o Reivindicación 38, en donde el compuesto tiene una relación del K_i para el receptor muscarínico M_3 al EC_{50} para el receptor adrenérgico β_2 de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:30.

40. Un método de estudio de un sistema o muestra biológica que comprende un receptor muscarínico o un receptor adrenérgico β_2, el método comprende:

(a) contactar el sistema o muestra biológica con un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30; y

(b) determinar los efectos causado por el compuesto en el sistema o muestra biológica.

41. Un proceso para preparar un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinllo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3}c$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$; o dos grupos R^3 están unidos para formar alquileno(1-3C), alquenileno(2-3C) u oxiran-2,3-diilo;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C),-O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), $-S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$, $-N(Q^j)C(O)O-$ y $-N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

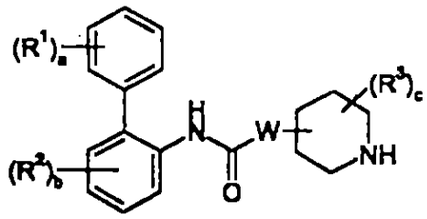
R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o $-CR^{6C}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman $-NR7^{ac}(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$;

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

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

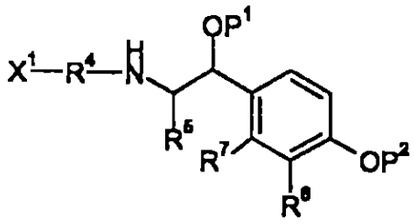
o un estereoisómero de este; el proceso comprende:

(a) la reacción de un compuesto de formula **1**:



1

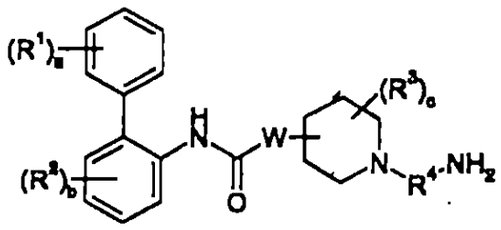
o una sal de este; con un compuesto de formula 2:



2

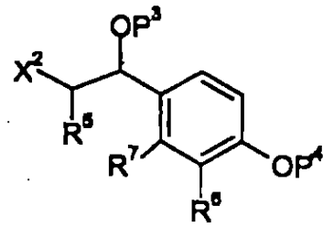
en donde X^1 representa un grupo saliente, y P^1 y P^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

(b) la reacción de un compuesto de formula 3:



3

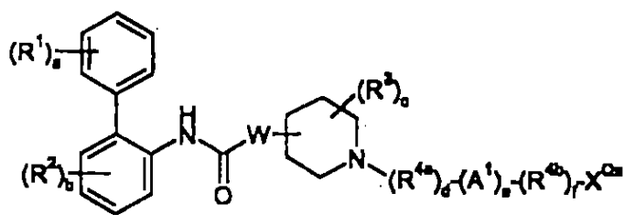
o sal de este; con un compuesto de formula 4:



4

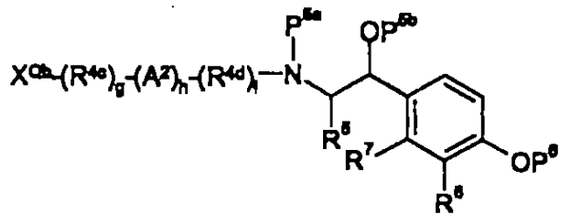
en donde X^2 representa u grupo saliente, y P^3 y P^4 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

(c) acoplamiento de un compuesto de formula 5:



5

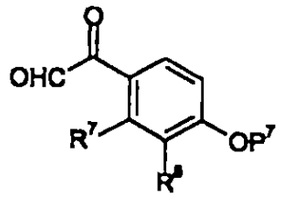
con un compuesto de formula 6:



6

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

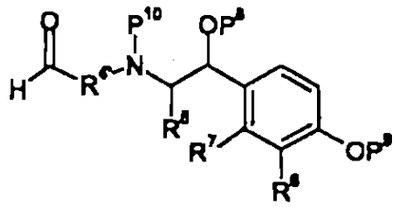
(d) para un compuesto de formula I, en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, la reacción de un compuesto de formula **3** con un compuesto de formula **7**:



7

o un hidrato de este (e.g., un glioxal), en presencia de un agente reductor, en donde P^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

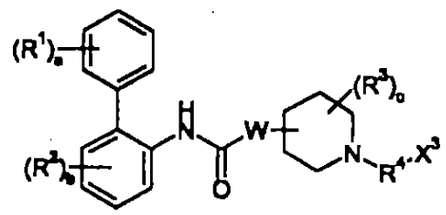
(e) la reacción de un compuesto de formula **1** con un compuesto de formula **8**:



8

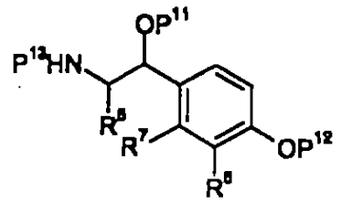
o un hidrato de este, en presencia de un agente reductor, en donde P^8 y P^9 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, P^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino, y $R^{4'}$ representa un residuo que, junto con el carbono al cual está unido, produce un grupo R^4 a la terminación de la reacción;

(f) la reacción de un compuesto de formula **9**:



9

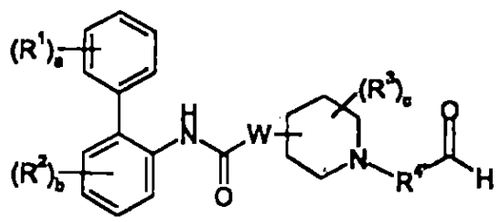
en donde X^3 representa un grupo saliente, con un compuesto de formula 10:



10

en donde P^{11} y P^{12} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y P^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; o

(g) la reacción de un compuesto de formula 11:



11

o un hidrato de este; en donde $R^{4'}$ representa un residuo que, junto con el carbono al cual está unido, produce un grupo R^4 a la terminación de la reacción; con un compuesto de formula 10 en presencia de un agente reductor; y luego

remover cualquier grupo protector P^1, P^2, P^3, P^4, P^{5a}, P^{5b}, P^6, P^7, P^8, P^9, P^{10}, P^{11}, P^{12} o P^{13} para proveer un compuesto de formula I.

42. El proceso de la Reivindicación 41, en donde el proceso comprende

además la formación de una sal afarmacéuticamente aceptable del compuesto de formula I.

43. El producto preparado mediante el proceso de la Reivindicación 41 o 42.

44. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 para uso en terapia o como un medicamento.

45. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 para el tratamiento de un desorden pulmonar.

46. El medicamento que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

47. Uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 para la fabricación de un medicamento.

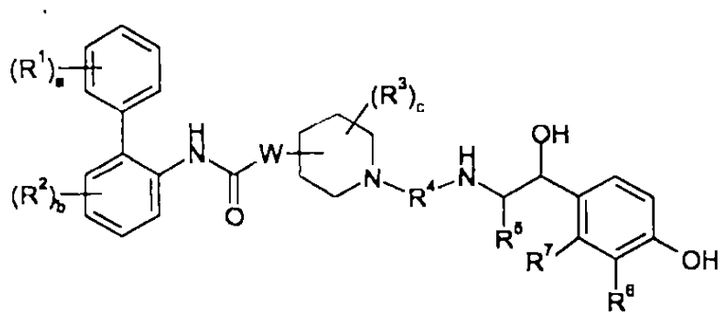
48. El uso de la Reivindicación 45, en donde el medicamento es para el tratamiento de un desorden pulmonar.

49. Uso de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 para el tratamiento de un desorden pulmonar.

50. El uso de la Reivindicación 48 o 49, en donde el desorden pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula I:



I

wherein:

n is 0 or an integer of from 1 to 3;

each R^1 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ and $-NR^{1f}R^{1g}$;

each of R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f} and R^{1g} is independently hydrogen, (1-4C)alkyl or phenyl-(1-4C)alkyl;

b is 0 or an integer of from 1 to 3;

each R^2 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ and $-NR^{2f}R^{2g}$;

each of R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f} and R^{2g} is independently hydrogen, (1-4C)alkyl or phenyl-(1-4C)alkyl;

W is attached to the 3- or 4-position with respect to the nitrogen atom in the piperidine ring and represents O or NW^a;

W^a is hydrogen or (1-4C)alkyl;

c is 0 or an integer of from 1 to 4;

each R^3 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3c}$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ and $-NR^{3f}R^{3g}$; or two R^3 groups are joined to form (1-3C)alkylene, (2-3C)alkenylene or oxiran-2,3-diyl;

each of R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} and R^{3g} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein

d, e, f, g, h and i are each independently selected from 0 and 1;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} and R^{4d} are each independently selected from (1-10C)alkylene, (2-10C)alkenylene and (2-10C)alkynylene, wherein each alkylene, alkenylene or alkynylene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, fluoro, hydroxy, phenyl and phenyl-(1-4C)alkyl;

A^1 and A^2 are each independently selected from (3-7C)cycloalkylene, (6-10C)arylene, -O-(6-10C)arylene, (6-10C)arylene-O-, (2-9C)heteroarylene, -O-(2-9C)heteroarylene, (2-9C)heteroarylene-O- and (3-6C)heterocyclene, wherein each cycloalkylene is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl, and each arylene, heteroarylene or heterocyclene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, -S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, $-S(O)_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

Q is selected from a bond, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$, $-N(Q^j)C(O)O-$ and $-N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j and Q^k are each independently selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, A^3 and (1-4C)alkylene-A^4, wherein the alkyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from fluoro, hydroxy and (1-4C)alkoxy; or together with the nitrogen atom and the group R^{4b} or R^{4c} to which they are attached, form a 4-6 membered azacycloalkylene group;

A^3 and A^4 are each independently selected from (3-6C)cycloalkyl, (6-10C)aryl, (2-9C)heteroaryl and (3-6C)heterocyclyl, wherein each cycloalkyl is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl and each aryl, heteroaryl or heterocyclyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

provided that the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 4 to 16;

R^5 represents hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^6 is $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ or $-CR^{6c}R^{6d}OR^{6e}$ and R^7 is hydrogen; or R^6 and R^7 together form $-NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ or $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$;

each of R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} and R^{6e} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl; and

each of R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R^{7i}, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R^{7n}, R^{7o} and R^{7p} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

2. The compound of Claim 1, wherein the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 8 to 14.

3. The compound of Claim 2, wherein the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is 8, 9, 10 or 11.

4. The compound of any one of Claims 1 to 3, wherein W is attached to the piperidine ring at the 4-position with respect to the nitrogen atom.

5. The compound of any one of Claims 1 to 4, wherein a, b, and c are each 0, and W^* and R^5 are both hydrogen.

6. The compound of any one of Claims 1 to 5, wherein W represents O.

7. The compound of any one of Claims 1 to 6, wherein R^6 is -NHCHO or $-CH_2OH$ and R^7 is hydrogen; or R^6 and R^7 together form $-NHC(O)-CH=CH-$, $-CH=CH-C(O)-NH-$, $-CH_2-CH_2-C(O)NH-$ or $-NHC(O)-CH_2-CH_2-$.

8. The compound of any one of Claims 1 to 7, wherein R^4 is a divalent group of the formula: $-(R^{4a})_d-$ where R^{4a} is (4-10C)alkylene.

9. The compound of Claim 8, wherein R^4 is $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9$, and $-(CH_2)_{10}-$.

10. The compound of any one of Claims 1 to 7, wherein R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein R^{4a} is (1-10C)alkylene; A^2 is (6-10C)arylene or (2-9C)heteroarylene; and R^{4d} is (1-10C)alkylene.

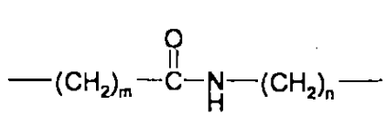
11. The compound of any one of Claims 1 to 7, wherein R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-Q-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

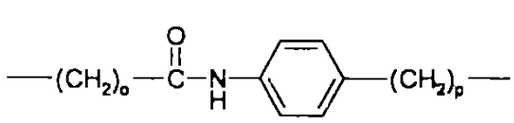
wherein Q is -O- or $-N(Q^k)-$; Q^k is hydrogen or (1-3C)alkyl; R^{4a} is (1-10C)alkylene; A^2 is (6-10C)arylene or (2-9C)heteroarylene; and R^{4d} is (1-10C)alkylene.

12. The compound of any one of Claims 1 to 7, wherein Q is $-N(Q^a)C(O)-$ or $-C(O)N(Q^b)-$.

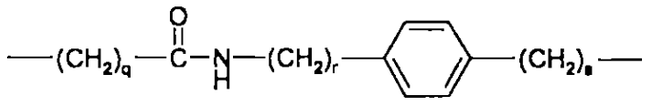
13. The compound of Claim 12, wherein R^4 is selected from:



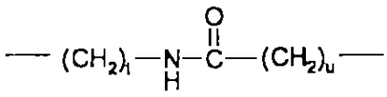
wherein m is an integer from 2 to 10; and n is an integer from 2 to 10; provided that m + n is an integer from 4 to 12;



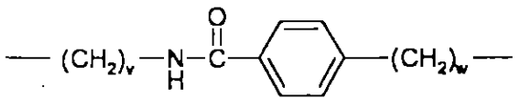
wherein o is an integer from 2 to 7; and p is an integer from 1 to 6; provided that o + p is an integer from 3 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -$S(O)_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;



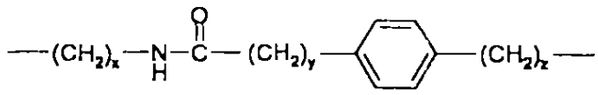
wherein q is an integer from 2 to 6; r is an integer from 1 to 5; and s is an integer from 1 to 5; provided that q + r + s is an integer from 4 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -$S(O)_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;



wherein t is an integer from 2 to 10; and u is an integer from 2 to 10; provided that t + u is an integer from 4 to 12;

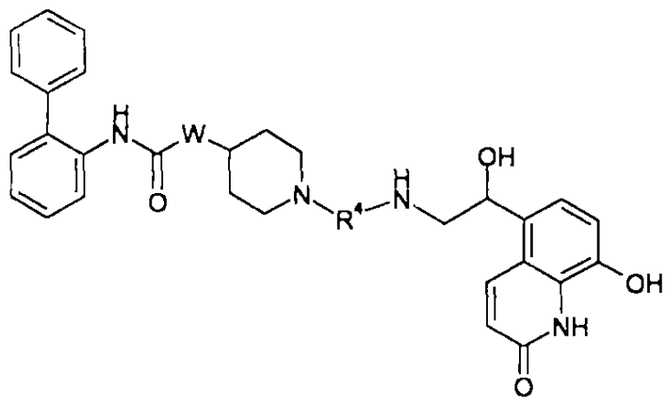


wherein v is an integer from 2 to 7; and w is an integer from 1 to 6; provided that v + w is an integer from 3 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -$S(O)_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy; and



wherein x is an integer from 2 to 6; y is an integer from 1 to 5; and z is an integer from 1 to 5; provided that x + y + z is an integer from 4 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -S(O)$_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy.

14. A compound of formula II:



II

wherein

W represents O or NW^a;

W^a is hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein

d, e, f, g, h and i are each independently selected from 0 and 1;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} and R^{4d} are each independently selected from (1-10C)alkylene, (2-10C)alkenylene and (2-10C)alkynylene, wherein each alkylene, alkenylene or alkynylene

group is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, fluoro, hydroxy, phenyl and phenyl-(1-4C)alkyl;

A^1 and A^2 are each independently selected from (3-7C)cycloalkylene, (6-10C)arylene, -O-(6-10C)arylene, (6-10C)arylene-O-, (2-9C)heteroarylene, -O-(2-9C)heteroarylene, (2-9C)heteroarylene-O- and (3-6C)heterocyclene, wherein each cycloalkylene is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl, and each arylene, heteroarylene or heterocyclene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, $-S(O)_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

Q is selected from a bond, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)$-, $-C(O)N(Q^b)$-, $-N(Q^c)S(O)_2$-, $-S(O)_2N(Q^d)$-, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, $-OC(O)N(Q^i)$-, $-N(Q^j)C(O)O$- and $-N(Q^k)$;

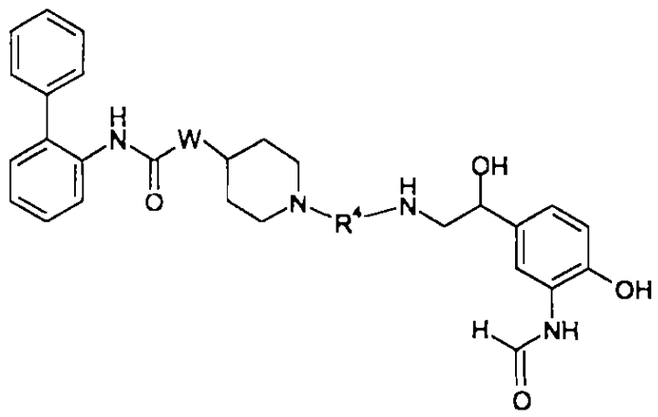
Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j and Q^k are each independently selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, A^3 and (1-4C)alkylene-A^4, wherein the alkyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from fluoro, hydroxy and (1-4C)alkoxy; or together with the nitrogen atom and the group R^{4b} or R^{4c} to which they are attached, form a 4-6 membered azacycloalkylene group;

A^3 and A^4 are each independently selected from (3-6C)cycloalkyl, (6-10C)aryl, (2-9C)heteroaryl and (3-6C)heterocyclyl, wherein each cycloalkyl is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl and each aryl, heteroaryl or heterocyclyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

provided that the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 4 to 14;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

15. A compound of formula III:



III

wherein

W represents O or NW^a;

W^a is hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein

d, e, f, g, h and i are each independently selected from 0 and 1;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} and R^{4d} are each independently selected from (1-10C)alkylene, (2-10C)alkenylene and (2-10C)alkynylene, wherein each alkylene, alkenylene or alkynylene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, fluoro, hydroxy, phenyl and phenyl-(1-4C)alkyl;

A^1 and A^2 are each independently selected from (3-7C)cycloalkylene, (6-10C)arylene, -O-(6-10C)arylene, (6-10C)arylene-O-, (2-9C)heteroarylene, -O-(2-9C)heteroarylene, (2-9C)heteroarylene-O- and (3-6C)heterocyclene, wherein each cycloalkylene is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl, and each arylene, heteroarylene or heterocyclene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, $-S(O)_2$-(1-4C)alkyl,

-C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

Q is selected from a bond, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(Q^a)C(O)$-, -$C(O)N(Q^b)$-, -$N(Q^c)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(Q^d)$-, -$N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, -$N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, -$OC(O)N(Q^i)$-, -$N(Q^j)C(O)O$- and –$N(Q^k)$;

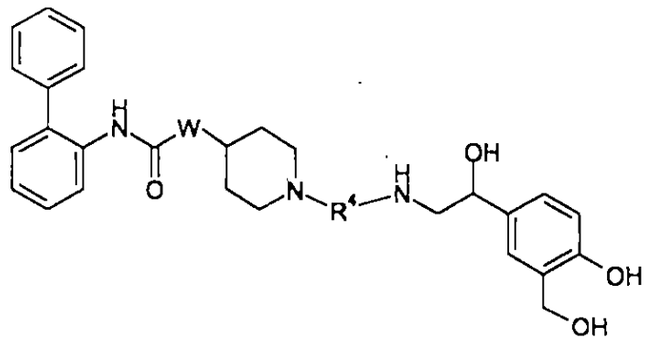
Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j and Q^k are each independently selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, A^3 and (1-4C)alkylene-A^4, wherein the alkyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from fluoro, hydroxy and (1-4C)alkoxy; or together with the nitrogen atom and the group R^{4b} or R^{4c} to which they are attached, form a 4-6 membered azacycloalkylene group;

A^3 and A^4 are each independently selected from (3-6C)cycloalkyl, (6-10C)aryl, (2-9C)heteroaryl and (3-6C)heterocyclyl, wherein each cycloalkyl is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl and each aryl, heteroaryl or heterocyclyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

provided that the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 4 to 14;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

16. A compound of formula IV:



IV

wherein

W represents O or NW^a;

W^a is hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein

d, e, f, g, h and i are each independently selected from 0 and 1;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} and R^{4d} are each independently selected from (1-10C)alkylene, (2-10C)alkenylene and (2-10C)alkynylene, wherein each alkylene, alkenylene or alkynylene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, fluoro, hydroxy, phenyl and phenyl-(1-4C)alkyl;

A^1 and A^2 are each independently selected from (3-7C)cycloalkylene, (6-10C)arylene, -O-(6-10C)arylene, (6-10C)arylene-O-, (2-9C)heteroarylene, -O-(2-9C)heteroarylene, (2-9C)heteroarylene-O- and (3-6C)heterocyclene, wherein each cycloalkylene is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl, and each arylene, heteroarylene or heterocyclene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, $-S(O)_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

Q is selected from a bond, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)$-, $-C(O)N(Q^b)$-, $-N(Q^c)S(O)_2$-, $-S(O)_2N(Q^d)$-, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, $-OC(O)N(Q^i)$-, $-N(Q^j)C(O)O$- and $-N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j and Q^k are each independently selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, A^3 and (1-4C)alkylene-A^4, wherein the alkyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from fluoro, hydroxy and (1-4C)alkoxy; or together with the nitrogen atom and the group R^{4b} or R^{4c} to which they are attached, form a 4-6 membered azacycloalkylene group;

A^3 and A^4 are each independently selected from (3-6C)cycloalkyl, (6-10C)aryl, (2-9C)heteroaryl and (3-6C)heterocyclyl, wherein each cycloalkyl is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl and each aryl, heteroaryl or heterocyclyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

provided that the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 4 to 14;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

17. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 8 to 14.

18. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is 8, 9, 10 or 11.

19. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein W represents O.

20. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein R^4 is a divalent group of the formula: $-(R^{4a})_d-$ where R^{4a} is (4-10C)alkylene.

21. The compound of Claim 20, wherein R^4 is $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9$, and $-(CH_2)_{10}-$.

22. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein R^{4a} is (1-10C)alkylene; A^2 is (6-10C)arylene or (2-9C)heteroarylene; and R^{4d} is (1-10C)alkylene.

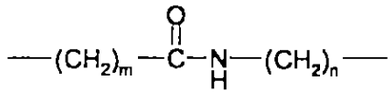
23. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-Q-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

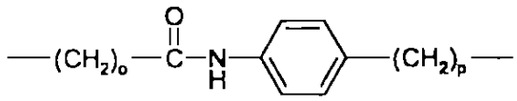
wherein Q is -O- or –N(Q^k)-; Q^k is hydrogen or (1-3C)alkyl; R^{4a} is (1-10C)alkylene; A^2 is (6-10C)arylene or (2-9C)heteroarylene; and R^{4d} is (1-10C)alkylene.

24. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein Q is –N(Q^a)C(O)- or –C(O)N(Q^b)-.

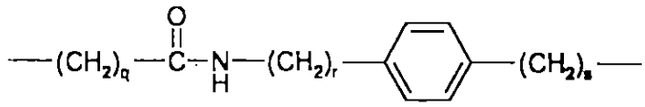
25. The compound of Claim 24 wherein R^4 is selected from:



wherein m is an integer from 2 to 10; and n is an integer from 2 to 10; provided that m + n is an integer from 4 to 12;

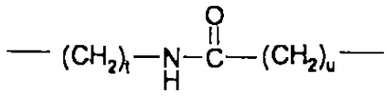


wherein o is an integer from 2 to 7; and p is an integer from 1 to 6; provided that o + p is an integer from 3 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -$S(O)_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

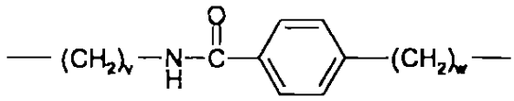


wherein q is an integer from 2 to 6; r is an integer from 1 to 5; and s is an integer from 1 to 5; provided that q + r + s is an integer from 4 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -$S(O)_2$-(1-

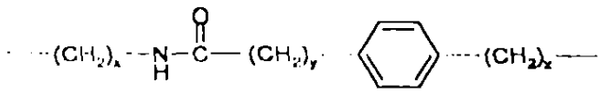
4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;



wherein t is an integer from 2 to 10; and u is an integer from 2 to 10; provided that t + u is an integer from 4 to 12;



wherein v is an integer from 2 to 7; and w is an integer from 1 to 6; provided that v + w is an integer from 3 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -S(O)$_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy; and



wherein x is an integer from 2 to 6; y is an integer from 1 to 5; and z is an integer from 1 to 5; provided that x + y + z is an integer from 4 to 8; and wherein the phen-1,4-ylene group is optionally substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, –S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, -S(O)$_2$-(1-4C)alkyl, -C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy.

26. The compound of any one of Claims 14, 15 or 16, wherein R^4 is selected from:

-$(CH_2)_7$-;

-$(CH_2)_8$-;

-$(CH_2)_9$-;

-$(CH_2)_{10}$-;

-$(CH_2)_{11}$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_3NHC(O)NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(cyclohex-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-cyclopent-1,3-ylene)-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

1-[-$(CH_2)_2C(O)$](piperidin-4-yl)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-cyclopent-1,3-ylene)-;

-$(CH_2)_2NH$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

1-[-$(CH_2)_2NHC(O)$](piperidin-4-yl)$(CH_2)_2$-;

-CH_2(phen-1,4-ylene)NH(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(pyrid-2,6-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*cis*-cyclohex-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-cyclopent-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(phen-1,4-ylene)C*H(CH_3)- ((*S*)-isomer);

-$(CH_2)_2C(O)NH$(phen-1,4-ylene)C*H(CH_3)- ((*R*)-isomer);

2-[(S)-(-CH_2-](pyrrolidin-1-yl)C(O)$(CH_2)_4$-;

2-[(S)-(-CH_2-](pyrrolidin-1-yl)C(O)(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(4-chlorophen-1,3-ylene)CH_2-;

-CH_2(2-fluorophen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(4-methylphen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(6-chlorophen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-chlorophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,6-dichlorophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)NHCH$_2$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

4-[-CH_2-](piperidin-1-yl)C(O)(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)N(CH_2CH_3)(phen-1,4-ylene)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_2$NHC(O)](piperidin-4-yl)-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)(thien-2,5-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(3-nitrophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)-;

1-[-CH_2(2-fluorophen-1,3-ylene)CH_2](piperidin-4-yl)-;

5-[-$(CH_2)_2$NHC(O)](pyrid-2-yl)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(thien-2,5-ylene)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-CH_2(phen-1,2-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

1-[-CH_2(2-fluorophen-1,3-ylene)CH_2](piperidin-4-yl)$(CH_2)_2$-;

1-[-CH_2(2-fluorophen-1,3-ylene)CH_2](piperidin-4-yl)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(3-chlorophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-(CF_3O-)phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(phen-1,3-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$S(O)$_2$NH$(CH_2)_5$-;

-CH_2(phen-1,3-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-iodophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-chloro-5-methoxyphen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-chloro-6-methylphen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)S(O)$_2$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-bromophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(phen-1,4-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(phen-1,2-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

1-[-CH_2(2-fluorophen-1,3-ylene)CH_2](piperidin-4-yl)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-methoxyphen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_5$NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

4-[-$(CH_2)_2$-](piperidin-1-yl)(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(phen-1,4-ylene)CH(CH_3)CH_2-;

-$(CH_2)_2$-(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-fluorophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,3-ylene)NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,5-difluorophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

1-[-CH_2(pyrid-2,6-ylene)CH_2](piperidin-4-yl)CH_2-;

-$(CH_2)_3$NH(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$NH(naphth-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(phen-1,4-ylene)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3$](piperidin-4-yl)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)C(O)(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(phen-1,4-ylene)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

2-[-$(CH_2)_2$](benzimidazol-5-yl)CH_2-;

-$(CH_2)_2$-(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$-(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)NHC(O)$(CH_2)_4$-;

-$(CH_2)_2$-(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)NHC(O)$(CH_2)_5$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)C(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)NH(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)$(CH_2)_2$(*cis*-cyclohex-1,4-ylene)-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,3,5,6-tetrafluorophen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,6-diiodophen-1,4-ylene)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)C(O)$(CH_2)_3$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)C(O)$(CH_2)_4$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)C(O)$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NHCH_2$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(2-methylphen-1,4-ylene)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3O$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$](piperidin-4-yl)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(phen-1,3-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2O$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)CH_2O$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)CH_2O$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(fur-2,5-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(thien-2,5-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2O$(phen-1,4-ylene)$O(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)$NHC(O)$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)$NHC(O)CH_2O$(phen-1,2-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)$NHC(O)CH_2O$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)$NHC(O)CH_2O$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)$NHC(O)$(fur-2,5-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)$NHC(O)$(thien-2,5-ylene)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)$C(O)CH_2O$(phen-1,2-ylene)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)$C(O)CH_2O$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)$C(O)CH_2O$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)$C(O)$(fur-2,5-ylene)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)$C(O)$(thien-2,5-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$NHC(O)$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$NHC(O)$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$NHC(O)CH_2O$(phen-1,2-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$NHC(O)CH_2O$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$NHC(O)CH_2O$(phen-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$NHC(O)$(fur-2,5-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(phen-1,4-ylene)$NHC(O)$(thien-2,5-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)$NHC(O)$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_3O$(phen-1,3-ylene)CH_2-;

-$CH_2CH(OH)CH_2NH$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_4NH$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(phen-1,4-ylene)$CH_2NHC(O)CH_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2NHC(O)CH_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(*trans*-cyclohex-1,4-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2O$(phen-1,3-ylene)$O(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2O$(phen-1,2-ylene)$O(CH_2)_2$-;

-CH_2(phen-1,2-ylene)O(phen-1,2-ylene)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_6$-;

-$(CH_2)_3$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_3$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_4$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(furan-2,5-ylene)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)NH$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

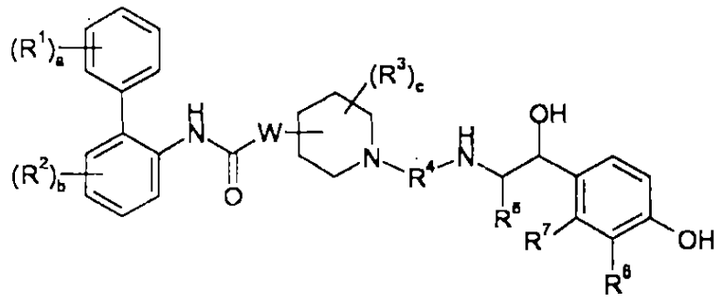
4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-yl)$C(O)NH$(phen-1,4-ylene)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(phen-1,3-ylene)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_3$(tetrahydrofuran-2,5-ylene)$(CH_2)_3$-; and

-$(CH_2)_2O$(phen-1,4-ylene)$C(O)(CH_2)_2$-.

27. A compound of formula I:



I

wherein:

a is 0 or an integer of from 1 to 3;

each R^1 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, SR^{1c}, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$, and $-NR^{1f}R^{1g}$;

each of R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f} and R^{1g} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

b is 0 or an integer of from 1 to 3;

each R^2 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, SR^{2a}, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2a}$, and $-NR^{2f}R^{2g}$;

each of R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f} and R^{2g} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

W is attached to the 3- or 4-position with respect to the nitrogen atom in the piperidine ring, and represents O or NW^a;

W^a is hydrogen or (1-4C)alkyl;

c is 0 or an integer of from 1 to 4;

each R^3 is a substituent on carbon independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, SR^{3c}, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$, and $-NR^{3f}R^{3g}$;

each of R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} and R^{3g} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein

d, e, f, g, h and i are each independently selected from 0 and 1;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} and R^{4d} are each independently selected from (1-10C)alkylene, (2-10C)alkenylene and (2-10C)alkynylene wherein each alkylene, alkenylene or alkynylene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, fluoro, hydroxy, phenyl and phenyl(1-4C)-alkyl;

A^1 and A^2 are each independently selected from (3-7C)cycloalkylene, (6-10C)arylene, (2-9C)heteroarylene and (3-6C)heterocyclene; wherein each cycloalkylene is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl and each arylene, heteroarylene or heterocyclene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

Q is selected from a bond, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -N(Q^a)C(O)-, -C(O)N(Q^b)-, -N(Q^c)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(Q^d)-, -N(Q^e)C(O)N(Q^f)-, -N(Q^g)S(O)$_2$N(Q^h)-, -OC(O)N(Q^i)- and -N(Q^j)C(O)O-;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i and Q^j are each independently selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, A^3 and (1-4C)alkylene-A^4; wherein the alkyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from fluoro, hydroxy and (1-4C)alkoxy; or together with the nitrogen atom and the group R^{4b} or R^{4c} to which they are attached, form a 4-6 membered azacycloalkylene group;

A^3 and A^4 are each independently selected from (3-6C)cycloalkyl, (6-10C)aryl, (2-9C)heteroaryl and (3-6C)heterocyclyl; wherein each cycloalkyl is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl and each aryl, heteroaryl or heterocyclyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

provided that the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 8 to 14;

R^5 represents hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^6 is -$NR^{6a}CR^{6b}$(O) and R^7 is hydrogen, or R^6 and R^7 together form -NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-, -CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-, -NR^{7g}C(O)-$CR^{7h}R^{7i}$-$CR^{7j}R^{7k}$- or -$CR^{7l}R^{7m}$-$CR^{7n}R^{7o}$-C(O)-NR^{7p}-;

each of R^{6a} and R^{6b} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl; and

each of R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R^{7i}, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R^{7n}, R^{7o} and R^{7p} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate or stereoisomer thereof.

28. A compound selected from:

1-biphenyl-2-yl-3-(1-{9-[2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl)urea;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxyethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentylcarbamoyl}ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-({6-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]hexanoyl}methylamino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoylamino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentyl}-ureido)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(3-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentyl}-ureido)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

1-biphenyl-2-yl-3-(1-{9-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl)urea;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-cyclohexylmethyl)carbamoyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-yl)ethylamino]cyclopentanecarbonyl}amino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentylsulfamoyl}-ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzenesulfonyl)methylamino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[3-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}benzyl)ureido]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{3-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)phenyl]propyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-fluoro-3-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}piperidin-1-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenoxy)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}piperidin-1-yl)-propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-5-methoxyphenylcarbamoyl)ethyl]-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{7-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]heptyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{8-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]octyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenyl)ureido]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}piperidin-1-yl)-3-oxopropyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-cyclohexanecarbonyl)amino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-({(1R,3S)-3-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]-cyclopentanecarbonyl}amino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-{5-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]pentyl}ureido)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(3-{5-[2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]pentyl}ureido)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}piperidine-1-carbonyl)amino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}-phenylamino)benzyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

3-[4-(3-biphenyl-2-yl-ureido)piperidin-1-yl]-N-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenyl)propionamide;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(6-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-l)ethylamino]methyl}pyridin-2-ylmethyl)carbamoyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-cyclohexylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-cyclohexylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]-cyclopentanecarbonyl}amino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoyl)methylamino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-cyclohexanecarbonyl)methylamino]-ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{(S)-1-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{(*R*)-1-[(R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-((*S*)-1-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentanoyl}pyrrolidin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[(*S*)-1-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoyl)pyrrolidin-2-ylmethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{(*R*)-1-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]ethyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-chloro-3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

N-{2-[4-(3-biphenyl-2-yl-ureido)-piperidin-1-yl]ethyl}-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}benzamide;

1-biphenyl-2-yl-3-{1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}piperidin-1-yl)-3-oxo-propyl]piperidin-4-yl}urea;

3-[4-(3-biphenyl-2-yl-ureido)piperidin-1-yl]-*N*-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzyl)propionamide;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-fluoro-3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-4-methyl-phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2,6-dichloro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[1-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}benzoyl)-piperidin-4-ylmethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxyethylamino]methyl}-benzoylamino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[ethyl-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenyl)carbamoyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(3-{4-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]piperidin-1-yl}-3-oxo-propyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-thiophene-2-carbonyl)amino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-3-nitro-benzoyl)methylamino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]methyl}-cyclohexylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-({4-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]cyclohexanecarbonyl}-methylamino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-fluoro-3-{4-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]piperidin-1-ylmethyl}benzyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(6-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}pyridine-3-carbonyl)amino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propyl}-thiophen-2-yl)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-ethylamino]ethyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)benzyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-fluoro-3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}piperidin-1-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-chloro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-2-trifluoromethoxy-phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{3-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)phenyl]propyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{2-[(*S*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)benzyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-2-iodo-phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-6-methylphenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{5-[2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentylcarbamoyl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-bromo-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{3-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)-phenyl]propyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-fluoro-3-(4-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propyl}piperidin-1-ylmethyl)benzyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-2-methoxy-phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[5-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)pentyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[1-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenyl)-piperidin-4-yl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]-1-methyl-ethyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)cyclohexyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-fluoro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2,5-difluoro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}-benzoylamino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[6-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}piperidin-1-ylmethyl)pyridin-2-ylmethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}-naphthalen-1-ylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[1-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoyl)piperidin-4-yl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propionylamino}phenyl)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-1H-benzoimidazol-2-yl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propionylamino}cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentanoylamino}cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{6-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]-hexanoylamino}cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(1-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propionyl}piperidin-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenyl)ureido]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(2-{4-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]cyclohexyl}-ethyl)methylamino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)-ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-2,6-diiodo-phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(1-{4-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]-butyryl}piperidin-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(1-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentanoyl}piperidin-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(1-{6-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]-hexanoyl}piperidin-4-yl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxyethylamino]methyl}-benzylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzyl)ureido]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]methyl}benzyl)-ureido]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-2-methyl-phenylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(3-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}piperidin-1-yl)ethyl]phenoxy}propyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}-benzylcarbamoyl)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetyl]methylamino}ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{[2-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetyl]methylamino}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}furan-2-carbonyl) methylamino]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-thiophene-2-carbonyl)methylamino]ethyl}-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethoxy}phenoxy)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[4-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoylamino)cyclohexyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[2-(2-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetylamino]cyclohexyl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetylamino]cyclohexyl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetylamino]cyclohexyl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}furan-2-carbonyl)amino]cyclohexyl}-ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-thiophene-2-carbonyl)amino]cyclohexyl}-ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{1-[2-(2-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetyl]piperidin-4-yl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{1-[2-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetyl]piperidin-4-yl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetyl]piperidin-4-yl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}furan-2-carbonyl) piperidin-4-yl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-thiophene-2-carbonyl)piperidin-4-yl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[4-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[4-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoylamino)phenyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[2-(2-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetylamino]phenyl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetylamino]phenyl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)acetylamino]phenyl}ethyl)-piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}furan-2-carbonyl)amino]phenyl}ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-thiophene-2-carbonyl)amino]phenyl}-ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[4-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-benzoylamino)cyclohexyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(3-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)-propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-hydroxy-3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)butyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[4-({2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]acetylamino}-methyl)phenylcarbamoyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[4-(2-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]acetylamino}ethyl)phenylcarbamoyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-cyclohexylmethyl)carbamoyl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{6-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]hexanoylamino}-ethyl)piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(3-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethoxy}phenoxy)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-{2-[(*S*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethoxy}phenoxy)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenoxy)benzyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{6-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]hexylcarbamoyl}ethyl) piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]cyclopentanecarbonyl}amino)ethyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propyl}phenyl)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenyl)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenyl)butyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propyl}furan-2-yl)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenyl)-1-methylureido]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{2-[1-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylcarbamoyl)piperidin-4-yl]ethyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(3-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propyl}phenyl)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]propyl}tetrahydrofuran-2-yl)propyl]piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethylcarbamoyl}phenoxy)ethyl]piperidin-4-yl ester;

(5-bromobiphenyl-2-yl)carbamic acid 1-{9-[2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}-piperidin-4-yl ester;

(2'-fluorobiphenyl-2-yl)carbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}-piperidin-4-yl ester;

(3'-chloro-3,5-difluorobiphenyl-2-yl)carbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

(3',5'-dichloro-3,5-difluorobiphenyl-2-yl)carbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

(3,5-difluorobiphenyl-2-yl)carbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-phenylcarbamoyl)ethyl]-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)-ethyl]-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxy-phenyl)-2-hydroxyethylamino]nonyl}-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentylcarbamoyl}-ethyl)-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{5-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]pentylcarbamoyl}ethyl)-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{6-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]hexanoylamino}ethyl)-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{6-[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]hexanoylamino}ethyl)-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}benzoylamino)ethyl]-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formylamino-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino]methyl}benzoylamino)ethyl]-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{3-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]ethyl}phenylamino)phenyl]propyl}-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}phenylcarbamoyl)ethyl]-4-methylpiperidin-4-yl ester;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-{[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl}-5-methoxyphenylcarbamoyl)ethyl]-4-methylpiperidin-4-yl ester;

4-(biphenyl-2-ylcarbamoyloxy)-1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-ethylamino]nonyl}-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane;

biphenyl-2-ylcarbamic acid 8-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester;

7-(biphenyl-2-ylcarbamoyloxy)-9-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)-ethylamino]nonyl}-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0*2,4*]nonane; and

biphenyl-2-ylcarbamic acid 9-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}-3-oxa-9-aza-tricyclo[3.3.1.0*2,4*]non-7-yl ester;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

29. Biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-{9-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-5-yl)ethylamino]nonyl}piperidin-4-yl ester or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

30. Biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-(2-{5-[(*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]pentylcarbamoyl}ethyl)piperidin-4-yl ester or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

31. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a therapeutically effective amount of a compound of any one of Claims 1 to 30.

32. The pharmaceutical composition of Claim 31, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of a steroidal anti-inflammatory agent.

33. The pharmaceutical composition of Claim 31, wherein the composition further comprises a therapeutically effective amount of a PDE_4 inhibitor.

34. A method for treating a pulmonary disorder, the method comprising administering to a patient in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound of any one of Claims 1 to 30.

35. A method of providing bronchodilation in a patient, the method comprising administering to a patient requiring bronchodilation a therapeutically effective amount of a compound of any one of Claims 1 to 30.

36. A method of treating chronic obstructive pulmonary disease or asthma, the method comprising administering to a patient in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound of any one of Claims 1 to 30.

37. A method for treating a pulmonary disorder, the method comprising administering a compound having both muscarinic receptor antagonist and β_2-adrenergic receptor agonist activity.

38. The method of Claim 37, wherein the compound has a K_i for the M_3 muscarinic receptor of less than about 100 nM and an EC_{50} for the β_2 adrenergic receptor of less than about 100 nM.

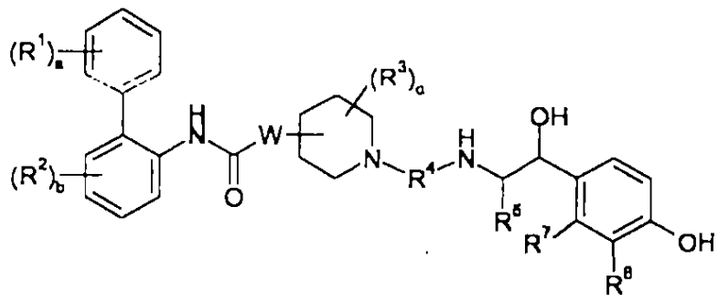
39. The method of Claim 37 or Claim 38, wherein the compound has a ratio of the K_i for the M_3 muscarinic receptor to the EC_{50} for the β_2 adrenergic receptor is from about 30:1 to about 1:30.

40. A method of studying a biological system or sample comprising a muscarinic receptor or a β_2 adrenergic receptor, the method comprising:

(a) contacting the biological system or sample with a compound of any one of Claims 1 to 30; and

(b) determining the effects caused by the compound on the biological system or sample.

41. A process for preparing a compound of formula I:



I

wherein:

a is 0 or an integer of from 1 to 3;

each R^1 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ and $-NR^{1f}R^{1g}$;

each of R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f} and R^{1g} is independently hydrogen, (1-4C)alkyl or phenyl-(1-4C)alkyl;

b is 0 or an integer of from 1 to 3;

each R^2 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ and $-NR^{2f}R^{2g}$;

each of R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f} and R^{2g} is independently hydrogen, (1-4C)alkyl or phenyl-(1-4C)alkyl;

W is attached to the 3- or 4-position with respect to the nitrogen atom in the piperidine ring and represents O or NW^a;

W^a is hydrogen or (1-4C)alkyl;

c is 0 or an integer of from 1 to 4;

each R^3 is independently selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (3-6C)cycloalkyl, cyano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3c}$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ and $-NR^{3f}R^{3g}$; or two R^3 groups are joined to form (1-3C)alkylene, (2-3C)alkenylene or oxiran-2,3-diyl;

each of R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} and R^{3g} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

R^4 is a divalent group of the formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

wherein

d, e, f, g, h and i are each independently selected from 0 and 1;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} and R^{4d} are each independently selected from (1-10C)alkylene, (2-10C)alkenylene and (2-10C)alkynylene, wherein each alkylene, alkenylene or alkynylene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 5 substituents independently selected from (1-4C)alkyl, fluoro, hydroxy, phenyl and phenyl-(1-4C)alkyl;

A^1 and A^2 are each independently selected from (3-7C)cycloalkylene, (6-10C)arylene, -O-(6-10C)arylene, (6-10C)arylene-O-, (2-9C)heteroarylene, -O-(2-9C)heteroarylene, (2-9C)heteroarylene-O- and (3-6C)heterocyclene, wherein each cycloalkylene is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl, and each arylene, heteroarylene or heterocyclene group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, -S-(1-4C)alkyl, -S(O)-(1-4C)alkyl, $-S(O)_2$-(1-4C)alkyl,

-C(O)O(1-4C)alkyl, carboxy, cyano, hydroxy, nitro, trifluoromethyl and trifluoromethoxy;

Q is selected from a bond, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(Q^a)C(O)$-, -$C(O)N(Q^b)$-, -$N(Q^c)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(Q^d)$-, -$N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, -$N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, -$OC(O)N(Q^i)$-, -$N(Q^j)C(O)O$- and -$N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j and Q^k are each independently selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, A^3 and (1-4C)alkylene-A^4, wherein the alkyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents independently selected from fluoro, hydroxy and (1-4C)alkoxy; or together with the nitrogen atom and the group R^{4b} or R^{4c} to which they are attached, form a 4-6 membered azacycloalkylene group;

A^3 and A^4 are each independently selected from (3-6C)cycloalkyl, (6-10C)aryl, (2-9C)heteroaryl and (3-6C)heterocyclyl, wherein each cycloalkyl is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substitutents selected independently from (1-4C)alkyl and each aryl, heteroaryl or heterocyclyl group is unsubstituted or substituted with from 1 to 4 substituents independently selected from halo, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

provided that the number of contiguous atoms in the shortest chain between the two nitrogen atoms to which R^4 is attached is in the range of from 4 to 14;

R^5 represents hydrogen or (1-4C)alkyl;

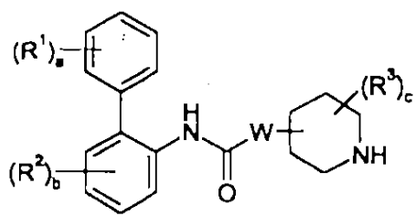
R^6 is -$NR^{6a}CR^{6b}(O)$ or -$CR^{6c}R^{6d}OR^{6e}$ and R^7 is hydrogen; or R^6 and R^7 together form -$NR^{7a}C(O)$-CR^{7b}=CR^{7c}-, -CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-, -$NR^{7g}C(O)$-$CR^{7h}R^{7i}$-$CR^{7j}R^{7k}$- or -$CR^{7l}R^{7m}$-$CR^{7n}R^{7o}$- C(O) -NR^{7p}-;

each of R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} and R^{6e} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl; and

each of R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R^{7i}, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R^{7n}, R^{7o} and R^{7p} is independently hydrogen or (1-4C)alkyl;

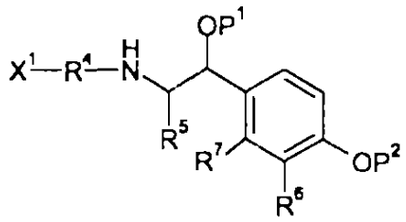
or a stereoisomer thereof; the process comprising:

(a) reacting a compound of formula 1:



1

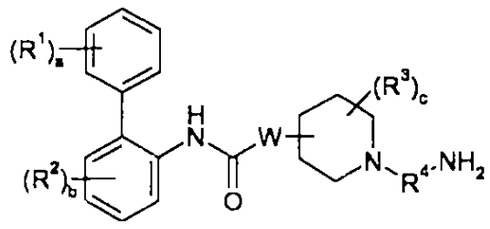
or a salt thereof; with a compound of formula 2:



2

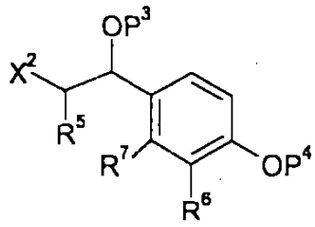
wherein X^1 represents a leaving group, and P^1 and P^2 each independently represent a hydrogen atom or a hydroxyl-protecting group;

(b) reacting a compound of formula 3:



3

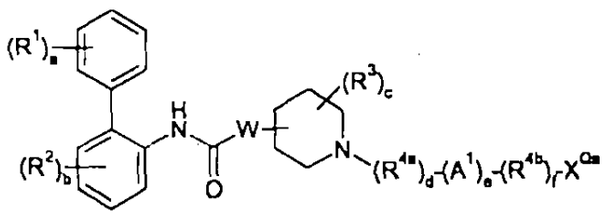
or salt thereof; with a compound of formula 4:



4

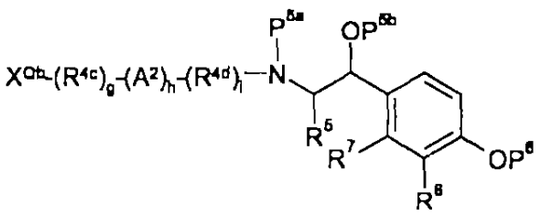
wherein X^2 represents a leaving group, and P^3 and P^4 each independently represent a hydrogen atom or a hydroxyl-protecting group;

(c) coupling a compound of formula 5:



5

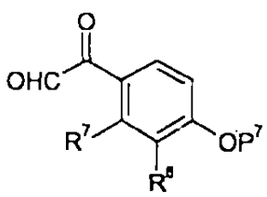
with a compound of formula 6:



6

wherein X^{Qa} and X^{Qb} each independently represent functional groups that couple to form a group Q, P^{5a} represents a hydrogen atom or an amino-protecting group; and P^{5b} and P^{6} each independently represent a hydrogen atom or a hydroxyl-protecting group;

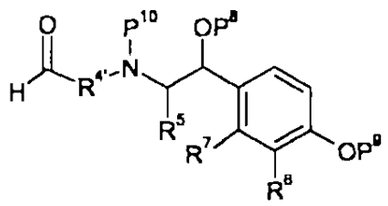
(d) for a compound of formula I wherein R^5 represents a hydrogen atom, reacting a compound of formula 3 with a compound of formula 7:



7

or a hydrate thereof (e.g., a glyoxal), in the presence of a reducing agent, wherein P^7 represents a hydrogen atom or a hydroxyl-protecting group;

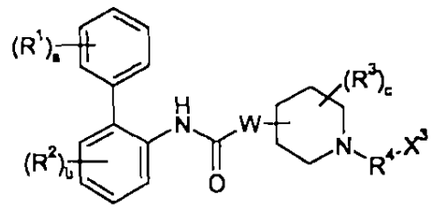
(e) reacting a compound of formula 1 with a compound of formula 8:



8

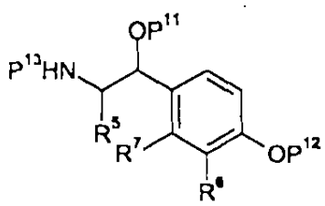
or a hydrate thereof, in the presence of a reducing agent, wherein P^8 and P^9 each independently represent a hydrogen atom or a hydroxyl-protecting group, P^{10} represents a hydrogen atom or an amino-protecting group, and $R^{4'}$ represents a residue that, together with the carbon to which it is attached, affords a group R^4 upon completion of the reaction;

(f) reacting a compound of formula 9:



9

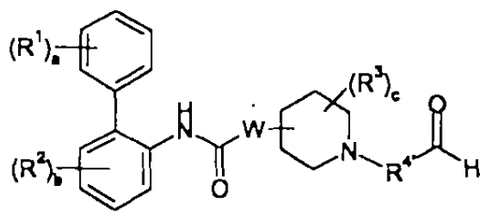
wherein X^3 represents a leaving group, with a compound of formula 10:



10

wherein P^{11} and P^{12} each independently represent a hydrogen atom or a hydroxyl-protecting group, and P^{13} represents a hydrogen atom or an amino-protecting group; or

(g) reacting a compound of formula 11:



11

or a hydrate thereof; wherein $R^{4'}$ represents a residue that, together with the carbon to which it is attached, affords a group R^4 upon completion of the reaction; with a compound of formula 10 in the presence of a reducing agent; and then

removing any protecting group P^1, P^2, P^3, P^4, P^{5a}, P^{5b}, P^6, P^7, P^8, P^9, P^{10}, P^{11}, P^{12} or P^{13} to provide a compound of formula I.

42. The process of Claim 41, wherein the process further comprises forming a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula I.

43. The product prepared by the process of Claim 41 or 42.

44. A compound of any one of Claims 1 to 30 for use in therapy or as a medicament.

45. A compound of any one of Claims 1 to 30 for treatment of a pulmonary disorder.

46. Medicament containing a compound of any one of Claims 1 to 30.

47. Use of a compound of any one of Claims 1 to 30 for the manufacture of a medicament.

48. The use of Claim 45, wherein the medicament is for the treatment of a pulmonary disorder.

49. Use of a compound of any one of Claims 1 to 30 for treatment of a pulmonary disorder.

50. The use of Claim 48 or 49, wherein the pulmonary disorder is chronic obstructive pulmonary disease or asthma.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13.02.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14.02.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
C07D401/12, A61K31/4709, C07D211/46, C07D211/48, C07D211/58, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14,

Solicitante

THERAVANCE INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases de la opinión
☒	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. **ACCIONES FUTURAS**

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Fink, D Teléfono No. +49 89 2399-8701

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

   ☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☐ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
   ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado:

   ☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43*bis*.1 y 66.7(a)).

   ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43*bis*.1 y 66.7(b))..

   Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43*bis*.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 34-40, 49, 50 (todas con respecto a la propiedad industrial), 37-39 (todas parcialmente)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 34-40, 49, 50 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique):*

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique):*

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 37-39 (todas parcialmente)

☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita	☐ no se ha proporcionado
	☐ no cumple con el estándar
el formato legible por computador	☐ no se ha proporcionado
	☐ no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43*bis*.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-36, 37-39 (todas parcialmente), 40-50
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-50
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-33; 41-48
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III.

1. Las presentes reivindicaciones 37-39 se relacionan con (un método que comprende la administración) compuestos químicos caracterizados solamente por el resultado a alcanzar (i.e., por la actividad deseada: "...que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor adrenérgico β_2..."). En ausencia de cualquier información estructural, es imposible comparar el método reivindicado con lo que está establecido en la técnica previa (la técnica previa puede, e.g., comprender compuestos con dicha actividad (combinada) sin ninguna referencia a esta actividad).

En consecuencia, La Búsqueda Internacional para las presentes **reivindicaciones 37-39** ha sido limitada a los compuestos según las presentes reivindicaciones 1-30 (cf., la presente reivindicación 34). En lo que respecta a que la siguiente letra se refiere a las **reivindicaciones 37-39**, se debe tomar solamente para referirse al alcance buscado de estas reivindicaciones, como se definió anteriormente.

2. Las presentes reivindicaciones 34-40, 49 y 50 se relacionan con el objeto considerado por esta autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones.

[Para la evaluación de las presentes reivindicaciones mencionadas anteriormente, acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un *compuesto* (conocido) *para* uso primero en un *tratamiento médico* y el *uso* de dicho compuesto para *la fabricación de un medicamento* para un nuevo tratamiento médico.]

Re Item V.

Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación:

D1: ..... WO-A-01/42212 (Junio 14 de 2001 (2001-06-14)):
D2: ..... WO-A-01/42213 (Junio 14 de 2001 (2001-06-14)):
D3: ..... WO-A-99/64035 (Diciembre 16 de 1999 (1999-12-16)):
D4: ..... WO-A-99/64031 (Diciembre 16 de 1999 (1999-12-16)):

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

1. NOVEDAD (Artículo 33(2) PCT:

La presente solicitud cumple los criterios del Artículo 33(1) PCT; porque el objeto de las reivindicaciones 1-50 es nuevo en el sentido del Artículo 33(2) PCT:

Hay una coincidencia entre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-4, 6-13 y 27, y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D1** (ver, ver particular, los compuestos de **D1** en donde L_2 es un grupo de formula (c) (cf., reivindicación 2), en donde n_{11} es 1, n_{12} es 0, F es $-CH_2-$, F'' es –NH-, R^{36} es hidroxi, R^{37} es hidroximetilo, y R^{38} es hidroxi, que caen dentro del alcance de las presentes **reivindicaciones** de compuesto **1-4, 6-13 y 27**).

Hay otra coincidencia entre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-5, 7-18 y 20-27 y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D2** (ver, en particular, los compuestos de **D2** en donde L_2 es un grupo de formula (c) (cf., reivindicación 2), en donde n_{11} es 1, n_{12} es 0, F es $-CH_2-$, F'' es –NH-, R^{36} es hidroxi, R^{37} es hidroximetilo, y R^{38} es hidroxi, que caen dentro del alcance de las presentes **reivindicaciones** de compuesto **1-5, 7-13 y 16-27**).

Sin embargo, como los compuestos de los documentos **D1** y **D2** no revelan específicamente compuestos que tienen (i) un grupo 2-(hidroxi-***3-(-NR^{6a}CR^{6b}(O))***-fenil)-2-hidroxietilamino, (ii) un grupo 2-(4-hidroxi-***3-(-CR^{6c}R^{6d}OR^{6e})***-fenil)-2-hidroxietilamino, o (iii) un grupo 2-(***2-oxo-quinolinil***)-2-hidroxietilamino, los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-30 pueden ser considerados que representan una selección novedosa de los compuestos de **D1** y **D2**.

Parecería además que la presente invención carece de unidad (Regla 13 PCT) a la luz de la técnica previa **D2** (o D1):

D2 (o D1) revela i.e., los compuestos que comprenden un grupo (i) (bifenil-2-il)aminocarbonil-amino- (**D2**) o (bifenil-2-il)aminocarboniloxi- (**D1**) piperidina sustituido; (ii) un grupo 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino sustituido en el grupo fenilo; enlazado por (iii) un grupo hidrocarburo divalente (ver, por ejemplo, los compuestos no. 378 (que tienen un grupo 2-(*3,4-dihidroxi*fenil)-2-hidroxietil-amino) y 437 (que tiene un grupo 2-(4-hidroxi-3-*metoxi*fenil)-2-hidroxietilamino) en las páginas 118 y 121 de **D2**; y el compuesto no. 101 (que tiene un grupo 2-(4-hidroxi-3-*metoxi*fenil)-2-hidroxietilamino) en la página 107 de **D1**).

También se dice que estos compuestos son útiles en el tratamiento de desordenes pulmonares tales como *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* y *asma* (cf., página 98, línea 12 de **D1**, y página 96, líneas 15-16 de **D2**).

A la luz de esta técnica previa, el problema a ser resuelto por la presente solicitud reside en la provisión de derivados de bifenilo adicionales para el tratamiento de *desordenes pulmoneres*. En consecuencia, la presente solicitud propone los derivados de bifenilo de la presente reivindicación 1 con el fin de resolver dicho problema.

La única característica estructural que es común **a todos** los compuestos presentes es el grupo (i) 4- (o 3)-[(bifenil-2-il)aminocarbonil(oxi/amino)]-piperidin-1-il que está conectado al grupo (ii) 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino *sustituido* mediante un (iii) grupo divalente R^4.

Esta característica estructural es, sin embargo, ya conocida de los compuestos de **D2** (o **D1**) (cf., los compuestos no. 378 y 437 de **D2** y el compuesto no. 101 de **D1**) y por lo tanto, representan la "característica técnica especial" como lo establece en la Regla 13.1 PCT.

Hay coincidencias adicionales entre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-27 y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D3** (ver, en particular, los compuestos de **D3**, en donde p es 2, q es 1, Ar^2 es un grupo 1,4-piperidindiilo (cf., página 27, línea 20 de **D3**), X es –O-C(O)-NH- o –NH-C(O)-NH- (cf., reivindicación 3 de **D3**), Q es un enlace covalente, y Ar^3 es un bifenil-2-ilo (cf., página 23, línea 24 – página 24, línea 8 de **D3**); y entre los compuestos de la presentes reivindicaciones 1-5, 7-18 y 20-27 y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D4** (ver, en particular, los compuestos de **D4** en donde p es 2, q es 1, Ar^2 es un grupo 1,4-piperidindiilo (cf., página 24, línea 10 de **D4**) sustituido con "aminoacilo"
-NHC(O)R (cf., página 23, línea 26 de **D4**), en donde R representa "amino sustituido" –NHR (cf., página 20, línea 12 de **D4**), en donde R representa "arilo" (cf., página 21, línea 16 de **D4**), en donde "arilo" es fenilo sustituido con arilo (cf., página 20, líneas 24-25, y página 21, línea 4 de **D4**).

Sin embargo, como ni D3 ni **D4** revelan específicamente compuestos que tienen un grupo piperidinil ***(bifenil-2-il)oxicarbonilamino-*** o ***(bifenil-2-il)aminocarbonilamino-*** sustituido (cf., la presente reivindicación 1), se puede considerar que los compuestos de las presentes **reivindicaciones 1-30** representar una **selección novedosa** de los compuestos de **D3** y **D4**.

2. NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3) PCT):

La presente solicitud no satisface el criterio establecido en el Artículo 33(3) PCT porque el objeto de las **reivindicaciones 1-50** no involucra un mérito inventivo (Regla 65(1)(2) PCT):

Los compuestos de las presentes **reivindicaciones 1-30** representan una **selección** de los compuestos de las primeras reivindicaciones de los documentos **D1 - D4** (cf., Item 1 anterior) todos revelando los compuestos que se dice que son útiles en el tratamiento de *enfermedades pulmonares* tales como *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* y *asma* (cf., página 98, línea 12 de **D1**; página 96, líneas 15-16 de **D2**; página 84, línea 12 de **D3**; y página 74, línea 11 de **D4**).

Se considera, sin embargo, que tal selección solamente involucra un mérito inventito si los compuestos seleccionados poseen algunas **ventajas inesperadas** con respecto al rango de los compuestos de donde son seleccionados (cf., la Búsqueda Internacional PCT y Las Guías de Examen Preliminar 2004, capítulo 13, ítems 13.14(e)(iv) y 13.14(f)(ii)).

Como al presente, tales propiedades no son evidentes, se considera que los compuestos novedosos de las presentes reivindicaciones 1-30 no satisfacen los criterios del Artículo 33(3) PCT.

3. APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(4) PCT):

El objeto de las **reivindicaciones 1-33** y **41-48** de la presente solicitud están relacionados con compuestos químicos, composiciones farmacéuticas, procesos químicos, medicamentos, y el uso de compuestos químicos en la fabricación de medicamentos, y por lo tanto de considera aplicable industrialmente en el sentido del Artículo 33(4) PCT.

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/004449

4. MISCELANEOS

4.1 Se debieron haber citado los documentos D1 – D4 (Regla 5.1(a)(ii) PCT).

4.2 Las Reivindicaciones 14-16 y 27-30, que están redactadas como reivindicaciones de compuesto independientes – comprenden todas las características de la reivindicación de compuesto independiente 1, y por lo tanto no están formuladas apropiadamente como reivindicaciones dependientes en las últimas (Regla 6.4 PCT).

4.3 Para el propósito de claridad, las presentes reivindicaciones de proceso 41 deben contener una referencia a "...un compuesto de formula I *según la reivindicación 1*..." (artículo 6 PCT). Adicionalmente, con el fin de evitar la repetición innecesaria, la parte introductoria de dicha reivindicación de proceso 41 – que se refiere (a) a la formula I y (b) a las definiciones de a, b, c, W y R^1-R^7 – debe ser eliminada (Artículo 6 PCT; conclsión)

4.4 Las Reivindicaciones 37-39 no cumplen los requerimientos del Artículo 6 PCT en que la materia para la cual se busca protección no está definida claramente. La declaración funcional "...que tiene actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 y antagonista del receptor muscarínico..." no permite al experto determinar cuales características técnicas (estructurales) son necesarias para realizar las funciones declaradas. Estas reivindicaciones intentan definir el objeto en términos del resultado a ser alcanzado, que simplemente equivale a una declaración del problema subyacente, sin proveer las características técnicas necesarias para alcanzar este resultado.

4.5 Las declaraciones de la página 174 (último párrafo) de la presente descripción – relacionadas con (i) el "espíritu y alcance de la invención", y (ii) la incorporación de publicaciones y patentes/solicitudes de patente – debe ser eliminado porque estas declaraciones son obviamente irrelevantes e innecesarias en el sentido de la Regla 9.1(iv) PCT.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/004449	13.02.2004	14.02.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D401/12, A61K31/4709, C07D211/46, C07D211/48, C07D211/58, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14,

Applicant
THERAVANCE INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fink, D Telephone No. +49 89 2399-8701

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/004449

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was field, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ in written format

      ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in computer readable form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/004449

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

   ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

   ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

   Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/004449

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 34-40, 49, 50 (all as regards industrial applicability), 37-39 (all partly)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 34-40, 49, 50 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 37-39 (all partly)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN PINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2004/004449

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-36, 37-39 (all partly), 40-50
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-50
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-33, 41-48
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

1. The present claims 37-39 relate to (a method comprising administering) chemical compounds characterized solely by the result to be achieved (i.e., by the desired activity: "...having both *muscarinic receptor antagonist* and β_2 *adrenergic receptor agonist activity*..."). In the absence of any structural information, it is impossible to compare the method claimed with what is set out in the prior art (the prior art may e.g. comprise compounds with the said (combined) activity without any reference to this activity).
Accordingly, the International Search for the present **claims 37-39** has been limited to the compounds according to the present claims 1-30 (cf., the present claim 34).
In so far as the following letter refers to **claims 37-39** it should only be taken to refer to the searched scope of these claims as defined above.

2. The present **claims 34-40**, **49** and **50** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims.
[For the assessment of the aforesaid claims on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a (known) *compound for* first *use in medical treatment* and the *use* of such a compound *for the manufacture of a medicament* for a new medical treatment.]

Re Item V.

The following documents are referred to in this communication:

D1: ..... WO-A-01/42212 (14 June 2001 (2001-06-14));
D2: ..... WO-A-01/42213 (14 June 2001 (2001-06-14));
D3: ..... WO-A-99/64035 (16 December 1999 (1999-12-16));
D4: ..... WO-A-99/64031 (16 December 1999 (1999-12-16));

1. NOVELTY (Article 33(2) PCT):

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of **claims 1-50** is new in the sense of Article 33(2) PCT:

There is an overlap between the compounds of the present claims 1-4, 6-13 and 27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D1** (see, in particular, the compounds of **D1** wherein L_2 is a group of formula (c) (cf., claim 2) wherein n_{11} is 1, n_{12} is 0, F is -CH_2-, F" is -NH-, R^{36} is hydroxy, R^{37} is hydroxymethyl, and R^{38} is hydroxy which fall within the scope of the present compound **claims 1-4, 6-13** and **27**).

There is another overlap between the compounds of the present claims 1-5, 7-18 and 20-27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D2** (see, in particular, the compounds of **D2** wherein L_2 is a group of formula (c) (cf., claim 2) wherein n_{11} is 1, n_{12} is 0, F is -CH_2-, F" is -NH-, R^{36} is hydroxy, R^{37} is hydroxymethyl, and R^{38} is hydroxy which fall within the scope of the present compound **claims 1-5, 7-13** and **16-27**).

However, as the documents **D1** and **D2** do not specifically disclose compounds having (i) a 2-(4-hydroxy-***3-(-NR^{6a}CR^{6b}(O))***-phenyl)-2-hydroxyethylamino, (ii) a 2-(4-hydroxy-***3-(-CR^{6c}R^{6d}OR^{6e})***-phenyl)-2-hydroxyethylamino, or (iii) a 2-(***2-oxo-quinolinyl***)-2-hydroxyethylamino group, the compounds of the present **claims 1-30** may be regarded to represent a **novel selection** from the compounds of **D1** and **D2**.

It would further appear that the present application lacks unity (Rule 13 PCT) in the light of the prior art **D2** (or **D1**):
D2 (or **D1**) discloses i.a. compounds comprising (i) a (biphenyl-2-yl)aminocarbonyl-amino- (**D2**) or (biphenyl-2-yl)aminocarbonyloxy- (**D1**) substituted piperidine group; (ii) a 2-(4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino group substituted on the phenyl group; linked by (iii) a divalent hydrocarbon group (see, for instance, the compounds no. 378 (having a 2-(3,4-di*hydroxy*phenyl)-2-hydroxyethyl-amino group) and 437 (having a 2-(4-hydroxy-*3-methoxy*phenyl)-2-hydroxyethylamino group) on pages 118 and 121 of **D2**; and the compound no. 101 (having a 2-(4-hydroxy-*3-methoxy*phenyl)-2-hydroxyethylamino group) on page 107 of **D1**).
These compounds are also said to be useful in the treatment of pulmonary disorders such as *chronic obstructive pulmonary disease* and *asthma* (cf., page 98, line 12 of **D1**, and page 96, lines 15-16 of **D2**).

In the light of this prior art the problem to be solved by the present application resides in the provision of further biphenyl derivatives for treating *pulmonary disorders*.
Accordingly, the present application proposes the biphenyl derivatives of the present claim 1 in order to solve the said problem.
The only structural feature which is **common to all** of the present compounds is the (i) 4-(or 3)-[(biphenyl-2-yl)aminocarbonyl(oxy/amino)]-piperidin-1-yl group which is connected to the (ii) *substituted* 2-(4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino group via a (iii) divalent group R^4.
This structural feature is, however, already known from the compounds of **D2** (or **D1**) (cf., the compounds no. 378 and 437 of **D2** and the compound no. 101 of **D1**) and cannot therefore represent the "special technical feature" as set forth in Rule 13.1 PCT.

There are further overlaps between the compounds of the present claims 1-27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D3** (see, in particular, the compounds of **D3** wherein p is 2, q is 1, Ar^2 is a 1,4-piperidinediyl group (cf., page 27, line 20 of **D3**), X is -O-C(O)-NH- or -NH-C(O)-NH- (cf., claim 3 of **D3**), Q is a covalent bond, and Ar^3 is a biphenyl-2-yl (cf., page 23, line 24 - page 24, line 8 of **D3**), and between the compounds of the present claims 1-5, 7-18 and 20-27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D4** (see, in particular, the compounds of **D4** wherein p is 2, q is 1, Ar^2 is a 1,4-piperidinediyl group (cf., page 24, line 10 of **D4**) substituted with "aminoacyl" -NHC(O)R (cf., page 23, line 26 of **D4**) wherein R represents "substituted amino" -NHR (cf., page 20, line 12 of **D4**) wherein R represents "aryl" (cf., page 21, line 16 of **D4**) wherein "aryl" is phenyl substituted with aryl (cf., page 20, lines 24-25, and page 21, line 4 of **D4**).

However, as neither **D3** nor **D4** specifically discloses compounds having a ***(biphenyl-2-yl)oxycarbonylamino-*** or ***(biphenyl-2-yl)aminocarbonylamino-*** substituted ***piperidinyl*** group (cf., the present claim 1), the compounds of present **claims 1-30** may be regarded to represent a **novel selection** from the compounds of **D3** and **D4**.

2. INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT):

The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT because the subject-matter of **claims 1-50** does not involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT):

The compounds of the present **claims 1-30** represent a **selection** from the compounds of the first claims of the documents **D1** - **D4** (cf., item 1 above) all disclosing compounds which are said to be useful in the treatment of *pulmonary* diseases such as *chronic obstructive pulmonary disease* and *asthma* (cf., page 98, line 12 of **D1**; page 96, lines 15-16 of **D2**; page 84, line 12 of **D3**; and page 74, line 11 of **D4**).

Such a selection, however, is only considered to involve an inventive step, if the compounds selected possess some **unexpected advantages** with respect to the range of compounds they are selected from (cf., the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines 2004, chapter 13, items 13.14(e)(iv) and 13.14(f)(ii)).

Since at present no such properties are evident, it is considered that the novel compounds of the present **claims 1-30** do not satisfy the criteria of Article 33(3) PCT.

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT):

The subject-matter of **claims 1-33** and **41-48** of the present application concerns chemical compounds, pharmaceutical compositions, chemical processes, medicaments and the use of chemical compounds in the manufacture of medicaments and is therefore considered to be industrial applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

4. MISCELLANEOUS:

4.1. The documents **D1** - **D4** should have been cited (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

4.2. Claims 14-16 and 27-30 - which are drafted as independent compound claims - comprise all the features of independent compound claim 1 and are therefore not appropriately formulated as claims dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

4.3. For the sake of clarity, the present process claim 41 should contain a reference to "...a compound of formula I *according to claim 1*..." (Article 6 PCT).
Furthermore, in order to avoid unnecessary repetition, the introductory part of the said process claim 41 - referring (a) to the formula I and (b) to the definitions of a, b, c, W and R^1 - R^7 - should be deleted (Article 6 PCT; conciseness)

4.4 Claims 37-39 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional statement "...having both β_2-adrenergic receptor agonist and muscarinic receptor antagonist activity..." does not enable the skilled person to determine which technical (structural) features are necessary to perform the stated functions.
These claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

4.5. The statements on page 174 (last paragraph) of the present description - concerning (i) the "spirit and scope of the invention", and (ii) the incorporation of publications and patents / patent applications - should be deleted since these statements are obviously irrelevant and unnecessary in the sense of Rule 9.1(iv) PCT.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente P-157-PCT	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/004449	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13.02.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 14.02.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12, A61K31/4709, C07D211/46, C07D211/48, C07D211/58, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D453/02		
Solicitante THERAVANCE INC. et al.		

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 9 hojas, incluyendo esta carátula.
3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:
   a. ☐ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de _____ hojas, como sigue:
      ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.
   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases del Reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
03.08.2004	07.01.2005
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Fink, D Teléfono No. +49 89 2399-8701

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2004/004449

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este item.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).

☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)

☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-174 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-50 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (especificar)
☐ cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c))..

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (especificar)
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2004/004449

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 34-40, 49, 50 (con respecto a la aplicabilidad industrial), 37-39 (todas parcialmente)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 34-40, 49, 50 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 37-39 (todas parcialmente)

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita
- ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador
- ☐ no ha sido suministrada
- ☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No. PCT/US2004/004449

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-36, 37-39 (todas parcialmente), 40-50 No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-50
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-33, 41-48 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Re Item III.

1. Las presentes reivindicaciones 37-39 se relacionan con (un método que comprende la administración) compuestos químicos caracterizados solamente por el resultado a alcanzar (i.e., por la actividad deseada: "...que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor adrenérgico β_2..."). En ausencia de cualquier información estructural, es imposible comparar el método reivindicado con lo que está establecido en la técnica previa (la técnica previa puede, e.g., comprender compuestos con dicha actividad (combinada) sin ninguna referencia a esta actividad).

En consecuencia, La Búsqueda Internacional para las presentes **reivindicaciones 37-39** ha sido limitada a los compuestos según las presentes reivindicaciones 1-30 (cf., la presente reivindicación 34). En lo que respecta a que la siguiente letra se refiere a las **reivindicaciones 37-39**, se debe tomar solamente para referirse al alcance buscado de estas reivindicaciones, como se definió anteriormente.

2. Las presentes reivindicaciones 34-40, 49 y 50 se relacionan con el objeto considerado por esta autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones.

[Para la evaluación de las presentes reivindicaciones mencionadas anteriormente, acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un *compuesto* (conocido) *para* uso primero en un *tratamiento médico* y el *uso* de dicho compuesto para *la fabricación de un medicamento* para un nuevo tratamiento médico.]

Re Item V.

Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación:

D1: ..... WO-A-01/42212 (Junio 14 de 2001 (2001-06-14)):
D2: ..... WO-A-01/42213 (Junio 14 de 2001 (2001-06-14)):
D3: ..... WO-A-99/64035 (Diciembre 16 de 1999 (1999-12-16)):
D4: ..... WO-A-99/64031 (Diciembre 16 de 1999 (1999-12-16)):

1. NOVEDAD (Artículo 33(2) PCT:

La presente solicitud cumple los criterios del Artículo 33(1) PCT; porque el objeto de las reivindicaciones 1-50 es nuevo en el sentido del Artículo 33(2) PCT:

Hay una coincidencia entre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-4, 6-13 y 27, y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D1** (ver, ver particular, los compuestos de **D1** en donde L_2 es un grupo de formula (c) (cf., reivindicación 2), en donde n_{11} es 1, n_{12} es 0, F es $-CH_2-$, F'' es –NH-, R^{36} es hidroxi, R^{37} es hidroximetilo, y R^{38} es hidroxi, que caen dentro del alcance de las presentes **reivindicaciones** de compuesto **1-4, 6-13 y 27**).

Hay otra coincidencia entre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-5, 7-18 y 20-27 y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D2** (ver, en particular, los compuestos de **D2** en donde L_2 es un grupo de formula (c) (cf., reivindicación 2), en donde n_{11} es 1, n_{12} es 0, F es $-CH_2-$, F'' es –NH-, R^{36} es hidroxi, R^{37} es hidroximetilo, y R^{38} es hidroxi, que caen dentro del alcance de las presentes **reivindicaciones** de compuesto **1-5, 7-13 y 16-27**).

Sin embargo, como los compuestos de los documentos **D1** y **D2** no revelan específicamente compuestos que tienen (i) un grupo 2-(hidroxi-***3-(-NR^{6a}CR^{6b}(O))***-fenil)-2-hidroxietilamino, (ii) un grupo 2-(4-hidroxi-***3-(-CR^{6c}R^{6d}OR^{6e})***-fenil)-2-hidroxietilamino, o (iii) un grupo 2-(***2-oxo-quinolinil***)-2-hidroxietilamino, los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-30 pueden ser considerados que representan una selección novedosa de los compuestos de **D1** y **D2**.

Parecería además que la presente invención carece de unidad (Regla 13 PCT) a la luz de la técnica previa **D2** (o D1):

D2 (o D1) revela i.e., los compuestos que comprenden un grupo (I) (bifenil-2-il)aminocarbonil-amino- (**D2**) o (bifenil-2-il)aminocarboniloxi- (**D1**) piperidina sustituido; (II) un grupo 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino sustituido en el grupo fenilo; enlazado por (III) un grupo hidrocarburo divalente (ver, por ejemplo, los compuestos no. 378 (que tienen un grupo 2-(*3,4-dihidroxi*fenil)-2-hidroxietil-amino) y 437 (que tiene un grupo 2-(4-hidroxi-3-*metoxi*fenil)-2-hidroxietilamino) en las páginas 118 y 121 de **D2**; y el compuesto no. 101 (que tiene un grupo 2-(4-hidroxi-3-*metoxi*fenil)-2-hidroxietilamino) en la página 107 de **D1**).

También se dice que estos compuestos son útiles en el tratamiento de desordenes pulmonares tales como *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* y *asma* (cf., página 98, línea 12 de **D1**, y página 96, líneas 15-16 de **D2**).

A la luz de esta técnica previa, el problema a ser resuelto por la presente solicitud reside en la provisión de derivados de bifenilo adicionales para el tratamiento de *desordenes pulmonares*. En consecuencia, la presente solicitud propone los derivados de bifenilo de la presente reivindicación 1 con el fin de resolver dicho problema.

La única característica estructural que es común **a todos** los compuestos presentes es el grupo (i) 4- (o 3)-[(bifenil-2-il)aminocarbonil(oxi/amino)]-piperidin-1-il que está conectado al grupo (ii) 2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino *sustituido* mediante un (iii) grupo divalente R^4.

Esta característica estructural es, sin embargo, ya conocida de los compuestos de **D2** (o **D1**) (cf., los compuestos no. 378 y 437 de **D2** y el compuesto no. 101 de **D1**) y por lo tanto, representan la "característica técnica especial" como lo establece en la Regla 13.1 PCT.

Hay coincidencias adicionales entre los compuestos de las presentes reivindicaciones 1-27 y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D3** (ver, en particular, los compuestos de **D3**, en donde p es 2, q es 1, Ar^2 es un grupo 1,4-piperidindilo (cf., página 27, línea 20 de **D3**), X es –O-C(O)-NH- o –NH-C(O)-NH- (cf., reivindicación 3 de **D3**), Q es un enlace covalente, y Ar^3 es un bifenil-2-ilo (cf., página 23, línea 24 – página 24, línea 8 de **D3**); y entre los compuestos de la presentes reivindicaciones 1-5, 7-18 y 20-27 y los compuestos de la reivindicación 1 de la técnica previa **D4** (ver, en particular, los compuestos de **D4** en donde p es 2, q es 1, Ar^2 es un grupo 1,4-piperidindilo (cf., página 24, línea 10 de **D4**) sustituido con "aminoacilo" -NHC(O)R (cf., página 23, línea 26 de **D4**), en donde R representa "amino sustituido" –NHR (cf., página 20, línea 12 de **D4**), en donde R representa "arilo" (cf., página 21, línea 16 de **D4**), en donde "arilo" es fenilo sustituido con arilo (cf., página 20, líneas 24-25, y página 21, línea 4 de **D4**).

Sin embargo, como ni D3 ni **D4** revelan específicamente compuestos que tienen un grupo piperidinil ***(bifenil-2-il)oxicarbonilamino-*** o ***(bifenil-2-il)aminocarbonilamino-*** sustituido (cf., la presente reivindicación 1), se puede considerar que los compuestos de las presentes **reivindicaciones 1-30** representan una **selección novedosa** de los compuestos de **D3** y **D4**.

2. NIVEL INVENTIVO (Artículo 33(3) PCT):

La presente solicitud no satisface el criterio establecido en el Artículo 33(3) PCT porque el objeto de las **reivindicaciones 1-50** no involucra un mérito inventivo (Regla 65(1)(2) PCT):

Los compuestos de las presentes **reivindicaciones 1-30** representan una **selección** de los compuestos de las primeras reivindicaciones de los documentos **D1** - **D4** (cf., Item 1 anterior) todos revelando los compuestos que se dice que son útiles en el tratamiento de *enfermedades pulmonares* tales como *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* y *asma* (cf., página 98, línea 12 de **D1**; página 96, líneas 15-16 de **D2**; página 84, línea 12 de **D3**; y página 74, línea 11 de **D4**).

Se considera, sin embargo, que tal selección solamente involucra un mérito inventito si los compuestos seleccionados poseen algunas **ventajas inesperadas** con respecto al rango de los compuestos de donde son seleccionados (cf., la Búsqueda Internacional PCT y Las Guías de Examen Preliminar 2004, capítulo 13, ítems 13.14(e)(iv) y 13.14(f)(ii)).

Como al presente, tales propiedades no son evidentes, se considera que los compuestos novedosos de las presentes reivindicaciones 1-30 no satisfacen los criterios del Artículo 33(3) PCT.

3. APLICABILIDAD INDUSTRIAL (Artículo 33(4) PCT):

El objeto de las **reivindicaciones 1-33 y 41-48** de la presente solicitud están relacionados con compuestos químicos, composiciones farmacéuticas, procesos químicos, medicamentos, y el uso de compuestos químicos en la fabricación de medicamentos, y por lo tanto de considera aplicable industrialmente en el sentido del Artículo 33(4) PCT.

4. MISCELANEOS

4.1 Se debieron haber citado los documentos D1 – D4 (Regla 5.1(a)(ii) PCT).

4.2 Las Reivindicaciones 14-16 y 27-30, que están redactadas como reivindicaciones de compuesto independientes – comprenden todas las características de la reivindicación de compuesto independiente 1, y por lo tanto no están formuladas apropiadamente como reivindicaciones dependientes en las últimas (Regla 6.4 PCT).

4.3 Para el propósito de claridad, las presentes reivindicaciones de proceso 41 deben contener una referencia a "...un compuesto de formula I *según la reivindicación 1*..." (artículo 6 PCT). Adicionalmente, con el fin de evitar la repetición innecesaria, la parte introductoria de dicha reivindicación de proceso 41 – que se refiere (a) a la formula I y (b) a las definiciones de a, b, c, W y R^1-R^7 – debe ser eliminada (Artículo 6 PCT; conclsión)

4.4 Las Reivindicaciones 37-39 no cumplen los requerimientos del Artículo 6 PCT en que la materia para la cual se busca protección no está definida claramente. La declaración funcional "...que tiene actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 y antagonista del receptor muscarínico..." no permite al experto determinar cuales características técnicas (estructurales) son necesarias para realizar las funciones declaradas. Estas reivindicaciones intentan definir el objeto en términos del resultado a ser alcanzado, que simplemente equivale a una declaración del problema subyacente, sin proveer las características técnicas necesarias para alcanzar este resultado.

4.5 Las declaraciones de la página 174 (último párrafo) de la presente descripción – relacionadas con (i) el "espíritu y alcance de la invención", y (ii) la incorporación de publicaciones y patentes/solicitudes de patente – debe ser eliminado porque estas declaraciones son obviamente irrelevantes e innecesarias en el sentido de la Regla 9.1(iv) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
JAN 13 2005
THERAVANCE, INC.
LEGAL DEPARTMENT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

HAGENAH, Jeffrey, A.
Theravance, Inc.
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	07.01.2005
Applicant's or agent's file reference: P-157-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2004/004449	13.02.2004	14.02.2003

Applicant
THERAVANCE INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P-157-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2004/004449	International filing date *(day/month/year)* 13.02.2004	Priority date *(day/month/year)* 14.02.2003

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
C07D401/12, A61K31/4709, C07D211/46, C07D211/48, C07D211/58, C07D401/14, C07D405/14, C07D409/14, C07D453/02

Applicant
THERAVANCE INC. et al.

1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
03.08.2004	07.01.2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fink, D Telephone No. +49 89 2399-8701

207

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/004449

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-174 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-50 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

2PB

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/004449

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 34-40, 49, 50 (all as regards industrial applicability), 37-39 (all partly)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 34-40, 49, 50 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no International search report has been established for the said claims Nos. 37-39 (all partly)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/004449

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-36, 37-39 (all partly), 40-50
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-50
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-33, 41-48
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III.

1. The present claims 37-39 relate to (a method comprising administering) chemical compounds characterized solely by the result to be achieved (i.e., by the desired activity: "...having both *muscarinic receptor antagonist* and *β_2 adrenergic receptor agonist activity*..."). In the absence of any structural information, it is impossible to compare the method claimed with what is set out in the prior art (the prior art may e.g. comprise compounds with the said (combined) activity without any reference to this activity).
Accordingly, the International Search for the present **claims 37-39** has been limited to the compounds according to the present claims 1-30 (cf., the present claim 34).
In so far as the following letter refers to **claims 37-39** it should only be taken to refer to the searched scope of these claims as defined above.

2. The present **claims 34-40, 49** and **50** relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims.
[For the assessment of the aforesaid claims on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but will allow, however, claims to a (known) *compound for* first *use in medical treatment* and the *use* of such a compound *for the manufacture of a medicament* for a new medical treatment.]

Re Item V.

The following documents are referred to in this communication:

D1: ..... WO-A-01/42212 (14 June 2001 (2001-06-14));
D2: ..... WO-A-01/42213 (14 June 2001 (2001-06-14));
D3: ..... WO-A-99/64035 (16 December 1999 (1999-12-16));
D4: ..... WO-A-99/64031 (16 December 1999 (1999-12-16));

1. NOVELTY (Article 33(2) PCT):

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of **claims 1-50** is new in the sense of Article 33(2) PCT:

There is an overlap between the compounds of the present claims 1-4, 6-13 and 27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D1** (see, in particular, the compounds of **D1** wherein L_2 is a group of formula (c) (cf., claim 2) wherein n_{11} is 1, n_{12} is 0, F is $-CH_2-$, F'' is -NH-, R^{36} is hydroxy, R^{37} is hydroxymethyl, and R^{38} is hydroxy which fall within the scope of the present compound **claims 1-4, 6-13** and **27**).

There is another overlap between the compounds of the present claims 1-5, 7-18 and 20-27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D2** (see, in particular, the compounds of **D2** wherein L_2 is a group of formula (c) (cf., claim 2) wherein n_{11} is 1, n_{12} is 0, F is $-CH_2-$, F'' is -NH-, R^{36} is hydroxy, R^{37} is hydroxymethyl, and R^{38} is hydroxy which fall within the scope of the present compound **claims 1-5, 7-13** and **16-27**).

However, as the documents **D1** and **D2** do not specifically disclose compounds having (i) a 2-(4-hydroxy-***3-(-NR^{6a}CR^{6b}(O))***-phenyl)-2-hydroxyethylamino, (ii) a 2-(4-hydroxy-***3-(-CR^{6c}R^{6d}OR^{6e})***-phenyl)-2-hydroxyethylamino, or (iii) a 2-(***2-oxo-quinolinyl***)-2-hydroxyethylamino group, the compounds of the present **claims 1-30** may be regarded to represent a **novel selection** from the compounds of **D1** and **D2**.

It would further appear that the present application lacks unity (Rule 13 PCT) in the light of the prior art **D2** (or **D1**):
D2 (or **D1**) discloses i.a. compounds comprising (i) a (biphenyl-2-yl)aminocarbonyl-amino- (**D2**) or (biphenyl-2-yl)aminocarbonyloxy- (**D1**) substituted piperidine group; (ii) a 2-(4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino group substituted on the phenyl group; linked by (iii) a divalent hydrocarbon group (see, for instance, the compounds no. 378 (having a 2-(3,4-di*hydroxy*phenyl)-2-hydroxyethyl-amino group) and 437 (having a 2-(4-hydroxy-*3-methoxy*phenyl)-2-hydroxyethylamino group) on pages 118 and 121 of **D2**; and the compound no. 101 (having a 2-(4-hydroxy-*3-methoxy*phenyl)-2-hydroxyethylamino group) on page 107 of **D1**).
These compounds are also said to be useful in the treatment of pulmonary disorders such as *chronic obstructive pulmonary disease* and *asthma* (cf., page 98, line 12 of **D1**, and page 96, lines 15-16 of **D2**).

In the light of this prior art the problem to be solved by the present application resides in the provision of further biphenyl derivatives for treating *pulmonary disorders*.
Accordingly, the present application proposes the biphenyl derivatives of the present claim 1 in order to solve the said problem.
The only structural feature which is **common to all** of the present compounds is the (i) 4-(or 3)-[(biphenyl-2-yl)aminocarbonyl(oxy/amino)]-piperidin-1-yl group which is connected to the (ii) *substituted* 2-(4-hydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamino group via a (iii) divalent group R^4.
This structural feature is, however, already known from the compounds of **D2** (or **D1**) (cf., the compounds no. 378 and 437 of **D2** and the compound no. 101 of **D1**) and cannot therefore represent the "special technical feature" as set forth in Rule 13.1 PCT.

There are further overlaps between the compounds of the present claims 1-27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D3** (see, in particular, the compounds of **D3** wherein p is 2, q is 1, Ar^2 is a 1,4-piperidinediyl group (cf., page 27, line 20 of **D3**), X is -O-C(O)-NH- or -NH-C(O)-NH- (cf., claim 3 of **D3**), Q is a covalent bond, and Ar^3 is a biphenyl-2-yl (cf., page 23, line 24 - page 24, line 8 of **D3**), and between the compounds of the present claims 1-5, 7-18 and 20-27 and the compounds of claim 1 of the prior art **D4** (see, in particular, the compounds of **D4** wherein p is 2, q is 1, Ar^2 is a 1,4-piperidinediyl group (cf., page 24, line 10 of **D4**) substituted with "aminoacyl" -NHC(O)R (cf., page 23, line 26 of **D4**) wherein R represents "substituted amino" -NHR (cf., page 20, line 12 of **D4**) wherein R represents "aryl" (cf., page 21, line 16 of **D4**) wherein "aryl" is phenyl substituted with aryl (cf., page 20, lines 24-25, and page 21, line 4 of **D4**).

However, as neither **D3** nor **D4** specifically discloses compounds having a ***(biphenyl-2-yl)oxycarbonylamino-*** or ***(biphenyl-2-yl)aminocarbonylamino-*** substituted ***piperidinyl*** group (cf., the present claim 1), the compounds of present **claims 1-30** may be regarded to represent a **novel selection** from the compounds of **D3** and **D4**.

2. INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT):

The present application does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT because the subject-matter of **claims 1-50** does not involve an inventive step (Rule 65(1)(2) PCT):

The compounds of the present **claims 1-30** represent a **selection** from the compounds of the first claims of the documents **D1** - **D4** (cf., item 1 above) all disclosing compounds which are said to be useful in the treatment of *pulmonary* diseases such as *chronic obstructive pulmonary disease* and *asthma* (cf., page 98, line 12 of **D1**; page 96, lines 15-16 of **D2**; page 84, line 12 of **D3**; and page 74, line 11 of **D4**).

Such a selection, however, is only considered to involve an inventive step, if the compounds selected possess some **unexpected advantages** with respect to the range of compounds they are selected from (cf., the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines 2004, chapter 13, items 13.14(e)(iv) and 13.14(f)(ii)).

Since at present no such properties are evident, it is considered that the novel compounds of the present **claims 1-30** do not satisfy the criteria of Article 33(3) PCT.

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Article 33(4) PCT):

The subject-matter of **claims 1-33** and **41-48** of the present application concerns chemical compounds, pharmaceutical compositions, chemical processes, medicaments and the use of chemical compounds in the manufacture of medicaments and is therefore considered to be industrial applicable in the sense of Article 33(4) PCT.

4. MISCELLANEOUS:

4.1. The documents **D1** - **D4** should have been cited (Rule 5.1(a)(ii) PCT).

4.2. Claims 14-16 and 27-30 - which are drafted as independent compound claims - comprise all the features of independent compound claim 1 and are therefore not appropriately formulated as claims dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

4.3. For the sake of clarity, the present process claim 41 should contain a reference to "...a compound of formula I *according to claim 1...*" (Article 6 PCT).
Furthermore, in order to avoid unnecessary repetition, the introductory part of the said process claim 41 - referring (a) to the formula I and (b) to the definitions of a, b, c, W and R^1 - R^7 - should be deleted (Article 6 PCT; conciseness)

4.4 Claims 37-39 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional statement "...having both β_2-adrenergic receptor agonist and muscarinic receptor antagonist activity..." does not enable the skilled person to determine which technical (structural) features are necessary to perform the stated functions.
These claims attempt to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

4.5. The statements on page 174 (last paragraph) of the present description - concerning (i) the "spirit and scope of the invention", and (ii) the incorporation of publications and patents / patent applications - should be deleted since these statements are obviously irrelevant and unnecessary in the sense of Rule 9.1(iv) PCT.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Esta invención provee derivados de bifenilo de formula I: en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, W, a, b y c son como se definieron en la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Los derivados de bifenilo de esta invención poseen actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 y antagonista del receptor muscarínico, y por lo tanto, tales derivados de bifenilo son útiles para el tratamiento de desordenes pulmonares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

217

DERIVADOS DE BIFENILO QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA2 Y ANTAGONISTA DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La presente invención está relacionada con derivados de bifenilo novedosos que son útiles para el tratamiento de desordenes pulmonares. Esta invención también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados de bifenilo, los procesos e intermediarios para preparar tales derivados de bifenilo, y los métodos de uso de tales derivados de bifenilo para tratar desordenes pulmonares.

Estado de la Técnica

Los desordenes pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonary obstructive crónica (COPD), son tratados comúnmente con broncodilatadores. Una clase de broncodilatador de uso generalizado consiste de agonistas del receptor adrenérgico ss2 (adrenoceptor), tales como albuterol, formoterol y salmeterol. Estos compuestos son generalmente administrados mediante inhalación. Otra clase de broncodilatador consiste de antagonistar del receptor muscarínico (compuestos anticolinérgicos), tales como ipratropio y tiotropio. Estos compuestos son también administrados tçipicamente mediante inhalación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen tanto un agonista del receptor adrenérgico β2 y un antagonista del receptor muscarínico son también conocidas en la técnica 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 muscarínico, tal como bromuro de tiotropio, y un agonista del receptor adrenérgico β2, tal como formoterol fumarato.

Aunque los compuestos que tienen actividad agonista del receptor adrenérgico β2 o antagonista del receptor muscarínico son conocidos, no ha

218

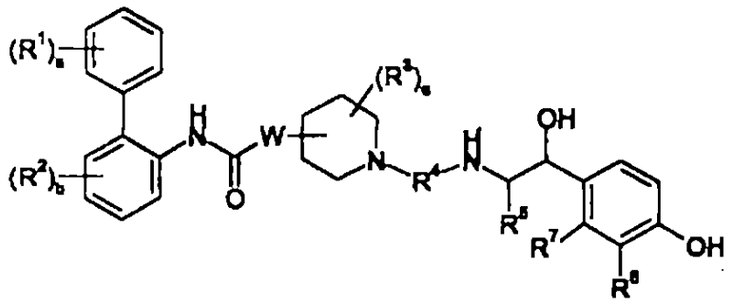
sido revelado anteriormente un compuesto que tenga ambas, actividad agonista del receptor adrenérgico β2 y antagonista del receptor muscarínico.

Los compuestos que poseen ambas, actividad agonista del receptor adrenérgico β2 y antagonista del receptor muscarínico, son altamente deseables porque compuestos bifuncionales proporcionarían broncodilatación a través de dos modos independientes de acción mientras tienen la farmacocinética de molécula simple.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee derivados de bifenilo novedosos que son útiles en el tratamiento de desordenes pulmonares. Entre otras propiedades, se ha encontrado que los compuestos de esta invención poseen tanto actividad agonista del receptor adrenérgico β2 como antagonista del receptor muscarínico

En consecuencia, en uno de sus aspectos de composición, la presente invención está dirigida a un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3c}$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$; o dos grupos R^3 están unidos para formar alquileno(1-3C), alquenileno(2-3C) u oxiran-2,3-diilo;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C), -O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), $-S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)$-, $-C(O)N(Q^b)$-, $-N(Q^c)S(O)_2$-, $-S(O)_2N(Q^d)$-, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, $-OC(O)N(Q^i)$-, $-N(Q^j)C(O)O$- y $-N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 16;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

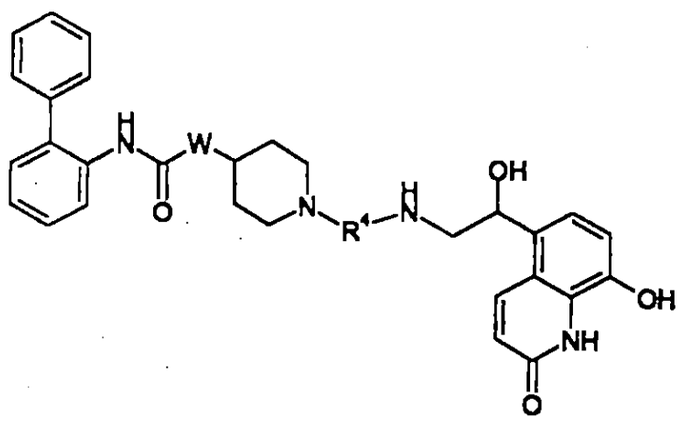
R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o $-CR^{6C}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman $-NR7^aC(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$;

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

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

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

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



II

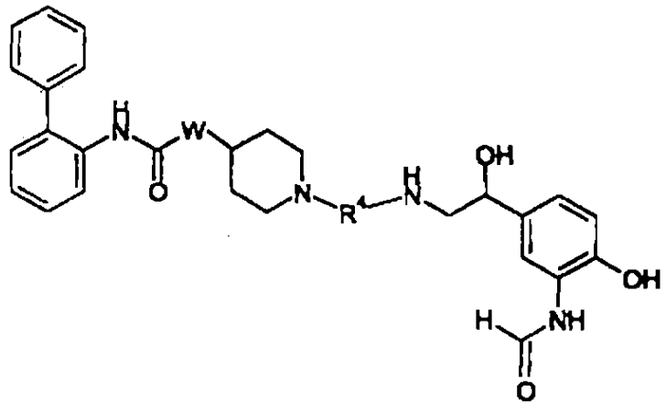
en donde

R^4 es como se definió aquí (incluyendo cualquier realización específica o preferida);

W representa O o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

En ya otro de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a un compuesto de formula III:



III

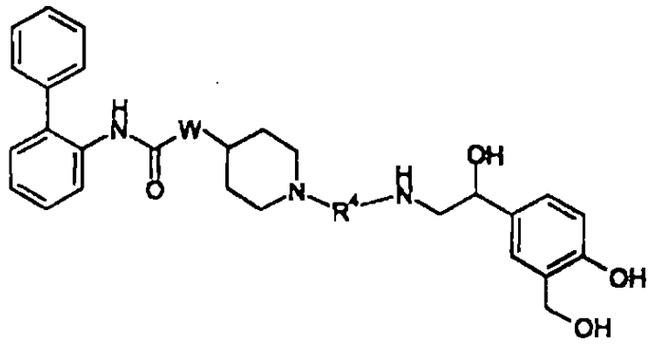
en donde

R^4 es como se definió aquí (incluyendo culquier realización específica o preferida);

W representa O o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

En aún otro de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a un compuesto de formula IV:



IV

en donde

R^4 es como se definió aquí (incluyendo cualquier realización específica o preferida);

W represents O o NH; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

En otro de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Tales composiciones farmacéuticas pueden opcionalmente contener otros agentes terapéuticos. En consecuencia, en una realización, esta invención está dirigida a una composición farmacéutica en donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente esteroidal anti-inflamatorio, tal como un corticoide.

Los compuestos de esta invención poseen actividad agonista del receptor adrenérgico β2 y antagonista del receptor muscarínico. En consecuencia, los compuestos de formula I son útiles en el tratamiento de desordenes pulmonares, tales como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de método, esta invención está dirigida a un método para el tratamiento de un desorden pulmonar, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Adicionalmente, en otro de sus aspectos de método, esta invención está dirigida a un método para proveer broncodilatación en un paciente, el método comprende administrar a un paciente que requiere broncodilatación, una cantidad terapéuticamente de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Esta invención está también dirigida a un método para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Como los compuestos de esta invención poseen actividad agonista del receptor adrenérgico β2 y antagonista del receptor muscarínico, tales compuestos son también útiles como herramientas de investigación. En consecuencia, en ya otro de sus aspectos de método, esta invención está dirigida a un método para usar un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este, como una herramienta de investigación para el estudio de un sistema o muestra biológica, o para descubrir nuevos compuestos químicos que tienen actividad agonista del receptor adrenérgico β2 y antagonista del receptor muscarínico.

Esta invención también está dirigida a los procesos e intermediarios novedosos útiles para preparar los compuestos de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos. En consecuencia, en otro de sus aspectos de método, esta invención está dirigida a un proceso para preparar un compuesto de formula I, el proceso comprende:

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

(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 R^5 representa un átomo de hidrógeno, la reacción de un compuesto de formula **3** con un compuesto de formula **7** o un hidrato de este, en presencia de un agente reductor;

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

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

(g) la reacción de un compuesto de formula **11** o un 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 allí.

En una realización, el proceso anterior comprende además el paso de formar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula I. En otras realizaciones, esta invención está dirigida a los otros procesos descritos aquí; y al producto preparado por cualquiera de los procesos descritos aquí.

Esta invención está también difida a un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este, para uso en terapia o como un medicamento.

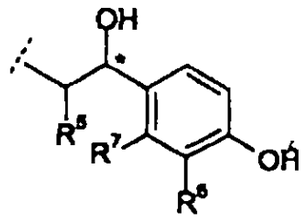
Adicionalmente, esta invención está dirigida al uso de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este, para la fabricación de un medicamento; especialmente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden pulmonar.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En uno de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a derivados de bifenilo novedosos de formula I o sales farmacéuticamente aceptable o solvatos o estereoisómeros de estos. Estos compuestos contienen uno o más centros quirales y por lo tanto, esta invención está dirigida a mezclas racémicas; estereoisómeros puros (i.e., enantiómeros o diastereómeros); mezclas enriquecidas de estereoisómeros y similares, a menos que se indique de otra forma. Cuando se muestre o nombre un estereoisómero particular aquí, el experto en la técnica entenderá que pueden estar presentes cantidades menores de otros estereoisómeros en

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

En particular, los compuestos de formula I contienen un centro quiral en el átomo de carbono indicado con el símbolo * en la siguiente formula:



En una realización de esta invención, el átomo de carbono identificado con el símbolo * tiente la configuración (R). En esta realización, se prefiere que los compuestos de formula I tengan la configuración (R) en el átomo de carbono identificado con el símbolo * o está enriquecido en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (R) en este átomo de carbono. En otra realización de esta invención, el átomo de carbono identidicado con el símbolo * tiente la configuración (S). En esta realización, se prefiere que los compuestos de formula I tengan la configuración *(S)* en el átomo de carbono identificado con el símbolo * o está enriquecido en una forma estereoisomérica que tiene la configuración (S) en este átomo de carbono. En algunos casos, con el fin de optimizar la actividad agonista adrenérgica β2, de los compuestos de esta invención, se prefiere que el átomo de carbono identificado con el símbolo * tenga la configuración (R).

Los compuestos de formula I también contienen varios grupos básicos (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 están incluidas en el alcance de esta invención. Adicionalmente, los solvatos de los compuestos de formula I o sales de estos están incluidas en el alcance de esta invención.

Adicionalmente, cuando sea aplicable, todos los isómeros cis-trans o E/Z (isómeros geométricos), formas tautoméricas y formas topoisoméricas

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

La nomenclatura usada aquí para nombrar los compuestos de esta invención e intermediarios de estos han sido generalmente derivados usando el software disponible comercialmente AutoNom (MDL, San Leandro, Califomia). Típicamente, los compuestos de formula I en donde W es O han sido nombrados como derivados de ester de ácido bifenil-2-ilcarbámico; y los compuestos de formula I en donde W es NW^a han sido nombrados como derivados de urea.

Realizaciones Representativas

Los siguientes sustituyentes y valores pretenden proveer ejemplos representativos de diferentes aspecos y realizaciones de esta invención. Estos valores representatives pretenden definir major e ilustrar tales aspectos y realizaciones, y no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de esta invención. En este aspecto, la representación que un valor o sustituyente particular es preferido no pretende de ninguna forma excluir otros valores o sustituyentes de esta invención, a menos que se indique específicamente 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 realización, a y b son ambos 0.

Cuando están presentes, cada R^1 puede estar en la posición 2, 3, 4, 5 o 6- del anillo fenilo al cual está unido. En una realización, cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), halo, $-OR^{1a}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$; tal como metilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino y similares. Valores particulares para R^1 son fluoro o cloro.

Cuando están presentes, cada R^2 puede estar en la posición 3, 4, 5 o 6- sobre el anillo fenileno al cual está unido (cuando el átomo de carbono en el anillo fenileno unido al átomo de nitrógeno está en la posición 1). En una realización, cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), halo, $-OR^{2a}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$; tal como metilo, fluoro, cloro, bromo, hidroxi, metoxi,

amino, metilamino, dimetilamino y similares. Valores particulares para R^2 son flúor o cloro.

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

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

Generalmente, se ha encontrado que los compuestos en los cuales W representa O, exhiben particularmente alta afinidad para los receptores muscarínico y adrenérgico β2. En consecuencia, en una realización particular de esta invención, W representa preferiblemente O.

Refiriendose a W, se puede hacer mención particular de compuestos en donde W está unido al anillo piperidina en la posición 4- con respecto al átomo de nitrógeno del anillo piperidina.

Cuando W es NW^e, W^e es hidrógeno o alquilo(1-4C); tal como hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una realización, W^e es hidrógeno o alquilo(1-3C). En otra realización, W^e es hidrógeno, metilo o etilo; tal como hidrógeno o metilo. En aún otra realización, W^e es hidrógeno y NW^e es NH.

En una realización 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 realización, cada R^3 está en la posición 3, 4 o 5- sobre el anillo piperidina (en donde el átomo de nitrógeno del anillo piperidina esyá em la posición 1). En otra realización, R^3 está en la posición 4- sobre el anillo piperidina. En un aspcecto particular de estas realizaciones, cada R^3 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 R^3 es independientemente metilo o etilo.

En otra realización, R^3 está en la posición 1- del anillo piperidina, i.e., sobre el átomo de nitrógeno del anillo piperidina formando así una sal de amina cuaternaria. En un aspecto particular de esta realización, cada R^3 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 R^3 es independientemente metilo o etilo.

En aún otra realización, dos grupos R^3 están unidos para formar un grupo alquileno(1-3C) o alquenileno (2-3C). Por ejemplo, dos grupos R^3 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 R^3 forman un anillo 8-azabiciclo[3.2.1]octano); o dos grupos R^3 en las posiciones 1 y 4- sobre el anillo piperidina pueden estar unidos para formar un puente de etileno (i.e., el anillo piperidina y los grupos R^3 forman un anillo 1-azabiciclo [2.2.2]octano). En esta realización también pueden estar presentes otros grupos R^3 como de definieron aquí.

En aún otra realización, dos grupos R^3 están unidos para formar im grupo oxiran-2,3-diilo. Por ejemplo, dos grupos R^3 en las posiciones 2 y 6- sobre el anillo piperidina pueden estar unidos para formar un anillo 3-oxatriciclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonano). En esta realización también pueden estar presentes otros grupos R^3 como de definieron aquí.

Cada R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f} y R^{3g} como se usa aquí en R^3 es independientemente hidrógeno o alquilo(1-4C); tal como hidrógeno, 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 realización, estos grupos son independientemente hidrógeno, metilo o etilo.

En una realización de los compuestos de formula I, R^5 es hidrógeno o alquilo(1-4C); tal como hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y ter-butilo. En otra realización, cada R^5 es

independientemente hidrógeno, metilo o etilo. En una realizción particular, R^5 es hidrógeno.

En una realización de esta invención, R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ y R^7 es hidrógeno, en donde cada uno de R^{6a} y R^{6b} es independientemente hidrógeno o alquilo(1-4C), tal como hidrógeno, 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 realización, estos grupos son independientemente hidrógeno, metilo o etilo. Un valor particular para R^6 en esta realización es -NHCHO.

En otra realización, R^6 y R^7 juntos forman $-NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$; en donde cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, R^{7f}, R^{7g}, R^{7h}, R^{7i}, R^{7j}, R^{7k}, R^{7l}, R^{7m}, R^{7n}, R^{7o} y R^{7P} es independientemente hidrógeno o alquilo(1-4C); tal como hidrógeno, 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 realización, estos grupos son independientemente hidrógeno, metilo o etilo. Valores particulares para R^6 y R^7 en esta realización son R^6 y R^7 juntos forman -NHC(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-NH-, $-CH_2-CH_2-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-CH_2-CH_2-$; incluyendo cuando R^6 y R^7 juntos forman -NHC(O)-CH=CH- o -CH=CH-C(O)-NH-; y en particular, cuando R^6 y R^7 forman juntos -NHC(O)-CH=CH- (i.e., el átomo de nitrógeno está unido en R^6 y el átomo de carbono está unido a R^7 para formar, junto con el anillo hidroxifenilo al cual R^6 y R^7 están unidos, un grupo 8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo).

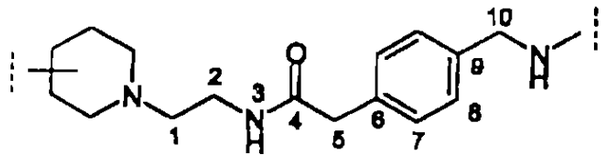
En los compuestos de formula I, R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde R^{4a}, A^1, R^{4b}, Q, R^{4c}, A^2, R^{4d}, d, e, f, g, h e i están unidos como se definió aquí. En el compuesto de esta invención, los valores de cada uno de los componentes R^{4a}, A^1, R^{4b}, Q, R^{4c}, A^2 y R^{4d} son seleccionados de forma que el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a la cual R^4 está unido, está en

el rango de 4 a 16, (específicamente, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16); incluyendo 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14; tal como 8, 9, 10 u 11; o 9 o 10. Al seleccionar los valores paracada variable en R^4, los expertos en la técnica apreciarán que los calores deben ser seleccionados de forma que se forme un grupo químicamente estable.

Al determinar el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, cada átomo contiguo de la cadena es contado consecutivamente partiendo del primer átomo en el grupo R^4 adyacente al nitrógeno del anillo piperidina que termina con el último átomo en el grupo R^4 adyacente al nitrógeno del grupo aminohidroxletilo. Cuando son posibles dos o más cadenas, la cadena más corta se usa para determinar el número de átomos contiguos. Como se muestra a continuación, por ejemplo, cuando R^4 es -$(CH_2)_2$-NHC(O)-CH_2-(fen-1,4-ilen)-CH_2-, hay 10 átomos contiguos en la cadena más corta contados consecutivamente partiendo del primer átomo en el grupo R^4 adyacente al nitrógeno del anillo piperidina que termina con el último átomo en el grupo R^4 adyacente al nitrógeno del grupo aminohidroxietilo, como se muestra a continación:



En una realización de R^4, R^{4a} es seleccionado de alquileno(1-10C), alquenileno (2-10C) y alquileno(2-10C), en donde el grupo alquileno está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), hidroxi y fenilo. Ejemplos representativos de valores particulares para R^{4a} son -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_6$-, -$(CH_2)_7$-, -$(CH_2)_8$-, -$(CH_2)_9$-, -$(CH_2)_{10}$-, -$(CH_2)CH(CH_3)$-, -$(CH_2)C(CH_3)_2$-, y -$(CH_2)_2C$(fenil)$_2$-. En otro aspecto, R^{4a} es -$(CH_2)C(=CH_2)$-.

En una realización d es 1.

En una realización, A^1 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 realización, A^1 es un grupo arileno (6-10C) 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, tal como naft-1,4-ileno y naft-1,5-ileno.

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

En una realización particular, A^1 es un fenileno, tienileno, ciclopentileno, ciclohexileno o piperidinileno opcionalmente sustituido.

En una realización e es 0.

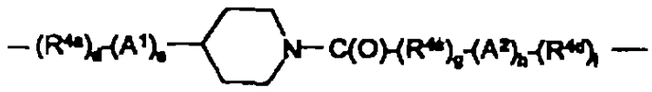
En una realización particular, R^{4b} es alquleno(1-5C). Ejemplos representativos de valores particulares para R^{4b} con $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$; incluyendo metileno, etileno y propileno.

En una realización f es 0.

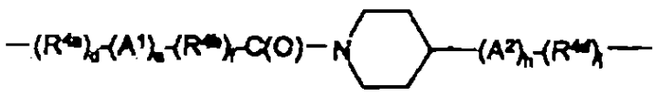
En una realización particular, Q es seleccionado de un enlace, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q_e)C(O)N(Q^f)-$, $-OC(O)N(Q^j)-$, $-N(Q^j)C(O)O-$ o $-N(Q^k)$; tal como cuando Q es un enlace, $-N(Q^a)C(O)-$ o $-C(O)N(Q^b)-$. Ejemplos representativos de valores particulares para Q son un enlace, O, NH, -C(O)NH-, $-C(O)N(CH_3)-$, -NHC(O)-, $-N(CH_3)C(O)-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2N(CH_3)-$, $-NHS(O)_2-$, $-N(CH_3)S(O)_2-$ y -NHC(O)NH-. Otro ejemplo de un valor para Q, junto con R^{4c}, es -C(O)(piperidin-1,4-ileno).

En una realización, Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno y alquilo(1-6C), en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C). Por ejemplo, Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, y alquilo(1-3C), incluyendo hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Un ejemplo de un valor para cada uno de Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k es hidrógeno.

En otra realización, Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, formab un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros. Por ejemplo, Q^a y Q^b junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo piperidin-4-ileno. A manera de ilustración, cuando Q representa $-N(Q^a)C(O)-$ y Q^a junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} al cual está unido, forma un grupo piperidin-4-ileno, R^4 es un grupo de formula:



Igualmente, cuando Q representa $-C(O)N(Q^b)-$ y Q^b junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4c} al cual está unido, forma un grupo piperidin-4-ileno, R^4 es un grupo de formula:



En una realización particular, R^{4c} es alquileno(1-5C). Ejemplos representativos de valores particulares para R^{4c} son $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$; incluyendo metileno, etileno y propileno.

En una realización, A^2 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 realización, A^2 es un grupo arileno (6-10C) opcionalmente sustituido, incluyendo un grupo fenileno, tal como fen-1,4-ileno, fen-1,3-ileno y fen-1,2-ileno; y un grupo naftileno, tal como naft-1,4-ileno y naft-1,5-ileno.

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

En una realización particular, A^2 es fenileno, tienileno, ciclopentileno, ciclohexileno o piperidinileno opcionalmente sustituido.

A manera de ilustración, A^1 o A^2 o ambos pueden ser fenileno, tal como fen-1,4-ileno o fen-1,3-ileno, en donde el grupo fenileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi. Ejemplos representativos incluyen fen-1,3-ileno, fen-1,4-ileno, 4-clorofen-1,3-ileno, 6-clorofen-1,3-ileno, 4-metilfen-1,3-ileno, 2-fluorofen-1,4-ileno, 2-clorofen-1,4-ileno, 2-bromofen-1,4-ileno, 2-yodofen-1,4-ileno, 2-metilfen-1,4-ileno, 2-metoxifen-1,4-ileno, 2-trifluorometoxifen-1,4-ileno, 3-nitrofen-1,4-ileno, 3-clorofen-1,4-ileno, 2,5-difluorofen-1,4-ileno, 2,6-diclorofen-1,4-ileno, 2,6-diyodofen-1,4-ileno, 2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno, 2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno, 2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno.

Alternativamente, A^1 o A^2 o ambos pueden ser ciclopentileno o ciclohexileno; en donde el grupo ciclopentileno o ciclohexileno está no sustituido o sustituido con alquilo(1-4C). Ejemplos representativos incluyen *cis*-ciclopent-1,3-ileno, *trans*-ciclopent-1,3-ileno, *cis*-ciclohex-1,4-ileno y *trans*-ciclohex-1,4-ileno. A^1 o A^2 o ambos pueden también ser tienileno o

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

En una realización, R^{4d} es seleccionado de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno (2-10C), en donde el alquileno está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), hidroxi y fenilo. Ejemplos representativos de valores particulares para R^{4d} son -(CH_2)-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_6$-, -$(CH_2)_7$-, -$(CH_2)_8$-, -$(CH_2)_9$-, -$(CH_2)_{10}$- y -$(CH_2)CH(CH_3)$-(CH_2)-$C(CH_3)_2$-$(CH_2)_2$-.

En una realización particular, R^4 es un grupo divalente de formula: -$(R^{4a})_d$-, en donde R^{4a} es alquileno(4-10C). En un aspecto de esta realización, R^4 es un grupo divalente de formula: -$(CH_2)_j$- en donde j es 8, 9 o 10. Ejemplos de valores particulares para R^4 en esta realización son -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_6$-, -$(CH_2)_7$-, -$(CH_2)_8$-, -$(CH_2)_9$, y -$(CH_2)_{10}$-; incluyendo -$(CH_2)_8$-, -$(CH_2)_9$ y -$(CH_2)_{10}$-.

En otra realización particular, R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^2)_h-(R^{4d})_f-$$

en donde R^{4a} es alquileno(1-10C), tal como -(CH_2)-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-; A^2 es arileno (6-10C), 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 R^{4d} es alquileno(1-10C), tal como -(CH_2)-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-. Ejemplos de valores particulares para R^4 en esta realización son -(CH_2)-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -(CH_2)-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$-; -(CH_2)-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-; -$(CH_2)_2$-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -$(CH_2)_2$-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$-; -$(CH_2)_2$-(fenil-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-; -$(CH_2)_3$-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -$(CH_2)_3$-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-, -(CH_2)4-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -$(CH_2)_4$-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$- y -$(CH_2)_4$-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-.

En ya otra realización particular, R^4 es un grupo divalente de formula:

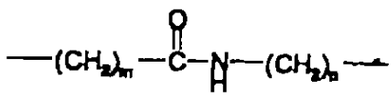
$$-(R^{4a})_d-Q-(A^2)_h-(R^{4d})_f-$$

en donde Q es -O- o -N(Q^k)-; Q^k es hidrógeno o alquilo(1-3C), tal como metilo o etilo; R^{4a} es alquileno(1-10C), tal como -(CH_2)-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-; A^2 es arileno(6-10C), 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 R^{4d} es alquileno(1-10C), tal como -(CH_2)-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-. Ejemplos de calores particulares para R^4 en esta realización son -$(CH_2)_2$-O-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -$(CH_2)_2$-O-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$-; -$(CH_2)_2$-O-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-; -$(CH_2)_3$-O-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -$(CH_2)_3$-O-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$-; -$(CH_2)_3$-O-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-; -$(CH_2)_2$-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -$(CH_2)_2$-NH-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$-; -$(CH_2)_2$-NH-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-; -$(CH_2)_3$-NH-(fen-1,4-ileno)-(CH_2)-; -$(CH_2)_3$-NH-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_2$- y -$(CH_2)_3$-NH-(fen-1,4-ileno)-$(CH_2)_3$-.

En ya otra realización particular, R^4 es un grupo divalente de formula:

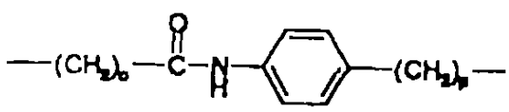
$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i$$

en donde Q es -N(Q^a)C(O)- o -C(O)N(Q^b)-. Un valor particular para R^4 en esta realización es la formula:



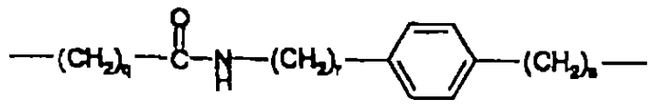
en donde m es un entero de 2 a 10; y n es un entero de 2 a 10; siempre y cuando que m + n sea un entero de 4 a 12. En esta formula para R^4, d y g son 1 y e, f, h e i son 0; y R^{4a} es -$(CH_2)_m$-, R^{4c} es -$(CH_2)_n$- y Q es -C(O)NH-. Valores particulares para m son 2 o 3; y para n, 4, 5 o 6.

Otro valor particular para R^4 es la formula:



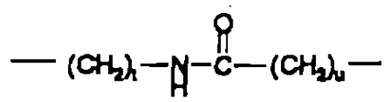
en donde o es un entero de 2 a 7; y p es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que o + p sea un entero de 3 a 8. En esta formula para R^4, d, h e i son 1 y e, f y g son 0; y R^{4a} es $-(CH_2)_o-$, A^2 es fen-1,4-ileno, R^{4d} es $-(CH_2)_p-$ y Q is -C(O)NH-. Valores particulares para o son 2 o 3; y para p, 1 o 2. En esta realización, wl grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se definió aquí para A^2.

Otro valor particular para R^4 es la formula:



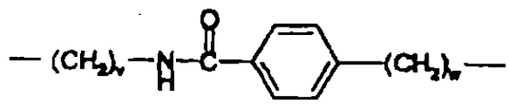
en donde q es un entero de 2 a 6; r es un entero de 1 a 5; y s es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que q + r + s sea un entero de 4 a 8. En esta formula para R^4, d, g, h e i son 1, y e y f son 0; y R^{4a} es $-(CH_2)_q-$, R^{4c} es $-(CH_2)-$, A^2 es 1,4-fenileno, R^{4d} es $-(CH_2)_s-$ y Q es -C(O)NH-. Valores particulares para q son 2 o 3; para r, 1 o 2; y para s, 1 o 2. En esta realización, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se definió aquí para A^2.

Otro valor particular para R^4 es la formula:



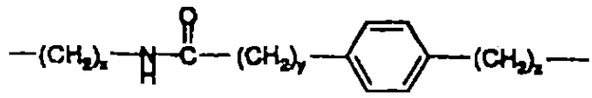
en donde t es un entero de 2 a 10; y u es un entero de 2 a 10; siempre y cuando que t + u sea un entero de 4 a 12. En esta formula para R^4, d y g son 1, y e, f, h e i son 0; y R^{4a} es $-(CH_2)_t-$, R^{4c} es $-(CH_2)_u-$ y Q es -NHC(O)-. Valores particulares para t son 2 o 3; y para u, 4, 5 o 6.

Otro valor particular para R^4 es la formula:



en donde v es un entero de 2 a 7; y w es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que v + w sea un entero de 3 a 8. En esta formula para R^4, d, h e i son 1, y e, f y g son 0; y R^{4a} es $-(CH_2)_v-$, A^2 es 1,4-fenileno, R^{4d} es $-(CH_2)_w-$ y Q es -NHC(O)-. Valores particulares para v son 2 o 3; y para w, 1 o 2. En esta realización, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se definió aquí para A^2.

Otro valor particular para R^4 es la formula:



en donde x es un entero de 2 a 6; y es un entero de 1 a 5; y z es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que x + y + z sea un entero de 4 a 8. En esta formula para R^4, d, g, h e i son 1, y e y f son 0; y R^{4a} es $-(CH_2)_x-$, R^{4c} es $-(CH_2)_y-$, A^2 es 1,4-fenileno, R^{4d} es $-(CH_2)_z-$ y Q es -NHC(O)-. Valores particulares para x son 2 o 3; para y, 1 o 2; y para z, 1 o 2. En esta realización, el grupo fen-1,4-ileno puede estar opcionalmente sustituido como se definió aquí para A2.

A manera de ilustración, R^4 puede ser seleccionado de:

$-(CH_2)_7-$;
$-(CH_2)_8-$;
$-(CH_2)_9-$;
$-(CH_2)_{10}-$;
$-(CH_2)_{11}-$;
$-(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_5-$;
$-(CH_2)_2N(CH_3)C(O)(CH_2)_5-$;
$-(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)CH_2-;
$-(CH_2)_2NHC(O)$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH(CH_2)_5$;

-$(CH_2)_3NHC(O)NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(ciclohex-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(ciclopent-1,3-ileno)-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[-$(CH_2)_2C(O)$](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-;

1-[-$(CH_2)_2NHC(O)$](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

-CH_2(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(pirid-2,6-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-ciclopent-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)-(isómero-(*S*));

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)-(isómero-(*R*));

2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)$C(O)(CH_2)_4$-;

2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(4-clorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(4-metilfen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(6-clorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(2-clorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(2,6-diclorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NHCH_2$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

4-[-CH_2-](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)N(CH_2CH_3)$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_2NHC(O)$](piperidin-4-il)-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(3-nitrofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)-;

1-[-CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)-;

5-[-$(CH_2)_2$NHC(O)](pirid-2-il)CH_2-;

-CH_2-(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-CH_2-(*tien*-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(3-clorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-(CF_3O-)fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2S(O)_2NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)S(O)_2$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-bromofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_5$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

4-[-$(CH_2)_2$-](piperidin-1-il)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH$(CH_3)(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,5-difluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[-CH_2(pirid-2,6-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-;

-$(CH_2)_3$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$NH(naft-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3$](piperidin-1,il)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

2-[-$(CH_2)_2$](bencimidazol-5-il)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_4$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_5$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_5$NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N$(CH_3)(CH_2)_2$(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_3$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_4$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$](piperidin-4-il)-CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,2-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_3O$(fen-1,3-ileno)CH_2-;
-$CH_2CH(OH)CH_2NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;
-$(CH_2)_4NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;
-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$CH_2NHC(O)CH_2$-;
-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2NHC(O)CH_2$-;
-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5$-;
-$(CH_2)_2O$(fen-1,3-ileno)$O(CH_2)_2$-;
-$(CH_2)_2O$(fen-1,2-ileno)$O(CH_2)_2$-;
-CH_2(fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2CONH(CH_2)_6$-;
-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_3$-;
-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;
-$(CH_2)_4$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;
-$(CH_2)_3$(furan-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-;
-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;
4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;
-$(CH_2)_3$(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_3$-;
-$(CH_2)_3$(tetrahidrofuran-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-; y
-$(CH_2)_2O$(fen-1,4-ileno)C(O)$(CH_2)_2$-.

Agrupaciones Subgenéricas Representativas

Las siguientes formulas y agrupaciones subgenéricas pretenden proveer ejemplos representatives de diferentes aspectos y realizaciones de esta invención y como tales, no pretenden excluir otras realizaciones o limitar el alcance de esta invención, a menos de se 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:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, SR^1, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, SR^{2c}, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es un sustituyente sobre el carbono seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, SR^{3c}, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $NR^{3f}R^{3g}$;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno (1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), heteroarileno(2-9C) y heterocicleno(3-6C); en donde cada cicloalquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está 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, -O-, -C(O)O, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$ y $-N(Q^j)C(O)O-$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i y Q^j son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi (1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 8 a 14;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman $-NR7^{ac}(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$;

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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos revelados en la Solicitud Provisional U.S. No. 60/467,035, registrada el 1 de Mayo de 2003. Este grupo de compuestos incluye compuestos de formula I; en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);
c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es un sustituyente sobre el átomo de carbono seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^3c$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada *grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con* 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), flúor, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), heteroarileno(2-9C) y heterocicleno(3-6C), *en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con* 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está 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, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$ y $-N(Q^j)C(O)O-$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i y Q^j son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, formar un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

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

cada uno de R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d} y R^{6e} es independientemente hidrógeno o alquilo(1-4C); y

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

o una sal farmacéuticamente 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 O; W está unido en la posición 4- del anillo piperidinilo; R^5 es hidrógeno; y R^4, R^6 y R^7 son como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

Aún 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 está unido en la posición 4- del anilo piperidinilo; R^5 es hidrógeno; y R^4, R^6 y R^7 son como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero 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 O; W está unido en la posición 4- al anillo piperidinilo; R^4 es $-(CH_2)_j-$, en donde j es 8, 9 o 10; R^5 es hidrógeno; y R^6 y R^7 son como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o 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 está unido en la posición 4- del anillo piperidinilo; R^4 es $-(CH_2)_j-$, en donde j es 8, 9 o 10; R^5 es hidrógeno; y R^6 y R^7 son como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero 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 O; W está unido en la posición 4- del anillo piperidinilo; R^4 es $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_5-$; R^5 es hidrógeno; y R^6 y R^7 son como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o 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 está unido en la posición 4- del anillo piperidinilo; R^4 es $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_5-$; R^5 es hidrógeno; y R^6 y R^7 son como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

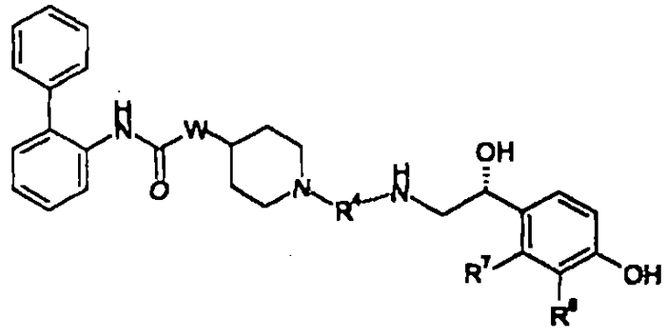
Otro grupo particular de compuestos de formula I, son aquellos de formula II como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquelos de formula III como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos de formula IV como se definieron aquí; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

Otro grupo particular de compuestos de formula I son aquellos de formula II, III o IV como se definieron aquí, en donde el anillo piperidinilo está sustituido en la posición 4- con un grupo metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de estos.

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



V

en donde W, R^4, R^6 y R^7 son como se definen en la Tabla 1; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

Tabla I

Ej.	W	R^4	R^6	R^7
1	NH	-$(CH_2)_8$- (racémico)[1]	-NHC(O)CH=CH-[2]	
2	O	-$(CH_2)_8$- (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
3	O	-$(CH_2)_8$-	-NHC(O)CH=CH-	
4	O	-$(CH_2)_8$-	-NHC(O)H	H
5	O	-$(CH_2)_8$-	-NHC(O)CH_2CH_2-	
6	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-	
7	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-	
8	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
9	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
10	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)NH$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-	
11	O	-$(CH_2)_3$NHC(O)NH$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-	
12	O	-$(CH_2)_8$-	-CH_2OH	H
13	NH	-$(CH_2)_8$-	-CH_2OH	H
14	O	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(ciclohex-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
15	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-	-NHC(O)CH_2CH_2-	
16	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-clorofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
17	O	-$(CH_2)_2$S(O)$_2$NH$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-	
18	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)S(O)$_2$(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
19	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)NHCH_2(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
20	O	-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
21	O	1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
22	O	-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$	-NHC(O)CH=CH-	
23	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
24	O	-$(CH_2)_3$(tien-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-	-NHC(O)CH=CH-	
25	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
26	O	-$(CH_2)_7$-	-NHC(O)CH=CH-	
27	O	-$(CH_2)_8$-	-NHC(O)CH=CH-	
28	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$	-NHC(O)CH=CH-	
29	O	1-[-$(CH_2)_2$C(O)](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	

30	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
31	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-	-NHC(O)CH=CH-	
32	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)NH$(CH_2)_5$-	-NHC(O)H	H
33	O	-$(CH_2)_2$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
34	O	-$(CH_2)_3$NHC(O)NH$(CH_2)_5$-	-NHC(O)H	H
35	O	1-[$(CH_2)_2$NHC(O)]piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
36	O	-CH_2(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
37	O	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
38	NH	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
39	O	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(pirid-2,6-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
40	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
41	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
42	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
43	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
44	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
45	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-lleno)CH_2- (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
46	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)- (isómero-(*S*))	-NHC(O)CH=CH-	
47	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)- (isómero-(*R*))	-NHC(O)CH=CH-	
48	O	2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)C(O)$(CH_2)_4$-	-NHC(O)CH=CH-	
49	O	2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
50	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)H	H
51	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)- (isómero-(*R*))	-NHC(O)H	H
52	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(4-clorofen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
53	NH	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
54	NH	1-[-$(CH_2)_2$C(O)(piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
55	NH	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
56	O	-(CH_2)(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
57	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(4-metilfen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	

58	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(6-clorofen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
59	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,6-diclorofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
60	O	4-[-CH_2-](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
61	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)H	H
62	O	-$(CH_2)_2$C(O)N(CH_2CH_3)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
63	O	1-[-$(CH_2)_2$NHC(O)(piperidin-4-il)-	-NHC(O)CH=CH-	
64	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
65	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
66	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(3-nitrofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
67	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)-CH_2-	-NHC(O)H	H
68	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)-	-NHC(O)CH=CH-	
69	O	1-[-CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)-	-NHC(O)CH=CH-	
70	O	5-[-$(CH_2)_2$NHC(O)](pirid-2-il)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
71	O	1-[-$(CH_2)_3$](piperidin-1,il)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
72	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)H	H
73	O	-CH_2(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
74	O	1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
75	O	-$(CH_2)_3$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
76	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(3-clorofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
77	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-(CF_3O-)fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
78	O	-$(CH_2)_3$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
79	O	-CH_2(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
80	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
81	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
82	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH$(CH_2)_5$- (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
83	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-bromofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
84	O	-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-	-NHC(O)CH=CH-	

		ileno)$(CH_2)_2$-	
85	O	1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_3$-	-NHC(O)CH=CH-
86	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
87	O	-$(CH_2)_5$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
88	O	4-[-$(CH_2)_2$-](piperidin-1-il)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
89	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH$(CH_3)(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
90	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
91	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
92	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
93	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,5-difluorofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
94	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
95	O	1-[-CH_2(pirid-2,6-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
96	O	-$(CH_2)_2$NH(naft-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
97	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
98	O	-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
99	O	-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
100	O	2-[-$(CH_2)_2$](bencimidazol-5-il)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
101	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
102	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_4$-	-NHC(O)CH=CH-
103	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-
104	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
105	O	-$(CH_2)_5$NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
106	O	-$(CH_2)_2$N$(CH_3)(CH_2)_2$(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)-	-NHC(O)CH=CH-
107	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-

108	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
109	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_3$-	-NHC(O)CH=CH-	
110	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_4$-	-NHC(O)CH=CH-	
111	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-	
112	O	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
113	O	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)H	H
114	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
115	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)H	H
116	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
117	O	1-[-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$](piperidin-4-il)-CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
118	O	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
119	O	-$(CH_2)_2$O(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
120	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
121	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
122	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
123	O	-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
124	O	-$(CH_2)_2$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-	
125	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
126	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
127	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
128	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
129	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
130	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
131	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
132	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
133	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,4-	-NHC(O)CH=CH-	

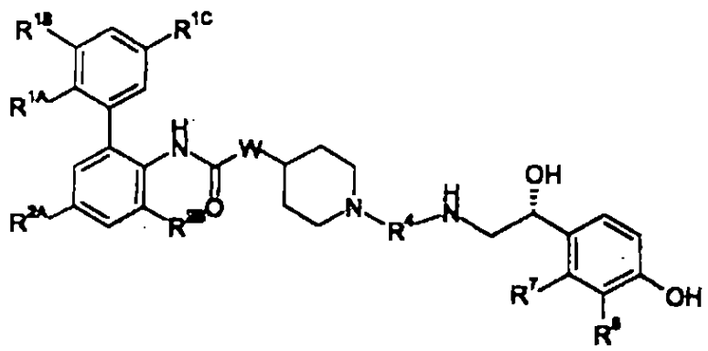
		ileno)CH_2-	
134	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
135	O	4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
136	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
137	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
138	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
139	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
140	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
141	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
142	O	-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
143	O	-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
144	O	-$(CH_2)_3$O(fen-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
145	O	-CH_2CH(OH)CH_2NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
146	O	-$(CH_2)_4$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
147	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2NHC(O)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
148	O	-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$NHC(O)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
149	O	-$(CH_2)_2$C(O)NHCH$_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
150	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)$(CH_2)_5$-	-NHC(O)CH=CH-
151	O	-$(CH_2)_2$O(fen-1,3-ileno)O$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
152	O	-$(CH_2)_2$O(fen-1,2-ileno)O$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
153	O	-CH_2(fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
154	O	-$(CH_2)_2$CONH$(CH_2)_8$-	-NHC(O)CH=CH-
155	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-

156	O	$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_3$-	-NHC(O)CH=CH-
157	O	$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
158	O	$(CH_2)_4$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
159	O	$(CH_2)_3$(furan-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-	-NHC(O)CH=CH-
160	O	-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
161	O	4-[-CH_2-](piperidin-1-il)C(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-
162	O	-$(CH_2)_3$(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_3$-	-NHC(O)CH=CH-
163	O	-$(CH_2)_3$(tetrahidrofuran-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-	-NHC(O)CH=CH-
164	O	-$(CH_2)_2O$(fen-1,4-ileno)C(O)$(CH_2)_2$-	-NHC(O)CH=CH-

[1] En las Tablas I-III, "(racémico)" significa que el compuesto es racémico en el carbono quiral que porta el grupo hidroxilo en la formula V, VI o VII.

[2] Para este grupo, el átomo de nitrógeno está unido en R^6 y el átomo de carbono está unido en R^7.

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



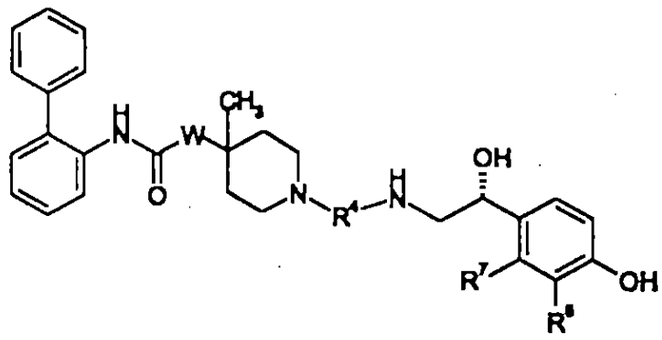
VI

en donde W, R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{2A}, R^{2B}, R^4, R^6 y R^7 son como se definieron en la Tabla II; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

Tabla II

Ej.	W	R^{1A}	R^{1B}	R^{1C}	R^{2A}	R^{2B}	R^4	R^6	R^7
165	O	H	H	H	Br	H	$-(CH_2)_8-$ (racémico)	-NHC(O)CH=CH-	
166	O	F	H	H	H	H	$-(CH_2)_8-$	-NHC(O)CH=CH-	
167	O	H	Cl	H	F	F	$-(CH_2)_8-$	-NHC(O)CH=CH-	
168	O	H	Cl	Cl	F	F	$-(CH_2)_8-$	-NHC(O)CH=CH-	
169	O	H	H	H	F	F	$-(CH_2)_8-$	-NHC(O)CH=CH-	

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



VII

en donde W, R^4, R^6 y R^7 son como se definen en la Tabla III; o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de estos.

Tabla III

Ej.	W	R^4	R^6	R^7
170	O	$-(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ilen)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
171	O	$-(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ilen)CH_2-	-NHC(O)H	H
172	O	$-(CH_2)_8-$	-NHC(O)CH=CH-	
173	O	$-(CH_2)_8-$	-NHC(O)H	H
174	O	$-(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_5-$	$-NHC(O)CH_2CH_2-$	
175	O	$-(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_5-$	-NHC(O)H	H
176	O	$-(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5-$	-NHC(O)CH=CH-	
177	O	$-(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5-$	-NHC(O)H	H
178	O	$-(CH_2)_2NHC(O)$(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-	
179	O	$-(CH_2)_2NHC(O)$(fen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)H	H
180	O	$-(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-	-NHC(O)CH=CH-	

		ileno)$(CH_2)_2$-	
181	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(2-clorofen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-
182	O	-$(CH_2)_2$NHC(O)(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-	-NHC(O)CH=CH-

Definiciones

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

El término "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 típicamente de 1 a 10 átomos de 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 término "alquileno" significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquinello contienen típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquileno representativos incluyen, a manera de ejemplo, metileno, etan-1,2-diilo ("etileno"), propan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, pentan-1,5-diilo y similares.

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

El término "alquenilo" significa un grupo hidrocarburo insaturado monovalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos uno, y típicamente 1, 2 o 3, enlaces sobles carbono-carbono. A menos que se defina de otra forma, tales grupos alquenilo contienen típicamente de 2 a 10 átomos de carbono. Grupos alquenilo representativos incluyen, a manera de

ejemplo, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-but-2-enilo, *n*-hex-3-enilo y similares. El término "alquenileno" significa un grupo alquenilo divalente.

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

El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático monovalente 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 típicamente de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Grupos arilo representativos incluyen, a manera de ejemplo, fenilo y naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, y similares. El término "arileno" significa un grupo arilo divalente.

El término "azacicloalquilo" significa un anillo heterocíclico monovalente que contiene un átomo de nitrógeno, i.e., un grupo cicloalquilo en el cual un átomo de carbono ha sido reemplazado con un átomo de nitrógeno. A menos que se defina de otra forma, tales grupos azacicloalquilo contienen típicamente de 2 a 9 átomos de carbono. Ejemplos representativos de un grupo azacicloalquilo son grupos pirrolidinilo y piperidinilo. El término "azacicloalquileno" significa un grupo azacicloaquilo divalente. Ejemplos representativos de un grupo azacicloalquileno son los grupos pirrolidinileno y piperidinileno.

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

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

El término "heteroarilo" significa un grupo aromático monovalente que tiene un anillo simple o dos anillos fusionados y que contiene en el anillo al menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3 heteroátomos) seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina de otra forma, tales grupos heteroarilo contienen típicamente de 5 a 10 átomos de anillo 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 unión es en cualquier átomo de anillo de carbono o nitrógeno disponible. El término "heteroarileno" significa un grupo heteroarilo divalente.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" significa un grupo (no aromático) insaturado o saturado monovalente, que tiene un anillo simple o anillos condensados múltiples, y que contiene en el anillo, al menos un heteroátomo (típicamente 1 a 3 heteroátomos) seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre. A menos que se defina de otra forma, tales grupos heterocíclicos contienen típicamente de 2 a 9 átomos de carbono de anillo totales. Grupos heterocíclicos representativos incluyen, a manera de ejemplo, especies monovalentes de pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, piperazina, 3-pirrolina y similares, en donde el punto de unión está en cualquier átomo de anillo de carbono o nitrógeno disponible. El término "heterocicleno" significa un heterociclilo divalente o grupo heterocíclico.

Cuando un número específico de átomos de carbono está destinado para un término particular usado aquí, el número de átomos de carbono se muestra en paréntesis precediendo el término. Por ejemplo, el término "alquilo(1-4C) " significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para administración a un paciente, tal como un mamífero (e.g., sales que tienen seguridad mamífera aceptable para un régimen de dosis dado). Tales sales pueden ser derivadas de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos

farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, de litio, magnesio, mangánica, manganosa, de potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas que se encuentran naturalmente y similares, tal como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietiloaminoetanol, 2- dimetiloaminoetanol, etanolamine, etilenodiamine, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperadina, resinas de poliamine, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina,trometamina y similares. Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos acético, ascórbico, benzenosulfónico, benzóico, camfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, edisilóico, fumárico, gentísico, glucónico, glucorónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico, nicotínico, nítrico, orótico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, xinafóico y similares. Particularmente preferidos son los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, maléico, naftalen-1,5-disulfónico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

El término "sal de este" significa un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido es reemplazado por un catión, tal como un cation de metal o un catión orgánico y similares. Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no se requiere para las sales de de compuestos intermediarios que no son destinadas para administración a un paciente.

El término "solvato" significa un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, i.e., un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una o más moléculas de un solvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar substancialmente fija de soluto y solvente. Solventes

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

Se apreciará que el término "o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tal como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de un compuesto de formula I.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando es administrada a un paciente en necesidad de tratamiento.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa aquí significa tratar o el tratamiento de una enfermedad o condición médica (tal como COPD) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un humano) que incluye:

(a) prevenir que aparezca la enfermedad o condición médica, i.e., tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) mejorar la enfermedad o condición médica, i.e., eliminando o causando la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente;

(c) suprimir la enfermedad o condición médica, i.e., haciendo más lento o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o condición médica en un paciente.

El término "grupo saliente" significa un grupo functional o átomo qiue puede ser desplazado por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleofílica. A manera de ejemplo, grupos salientes representativos incluyen grupos cloro, bromo y yodo; grupos ester sulfónicos, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

El término "derivados protegidos de este" significa un derivado del compuesto especificado en el cual uno o más grupos funcionales del compuesto están protegidos de reacciones indeseadas, con un grupo protector o bloqueador. Grupos funcionales que pueden ser protegidos incluyen, a manera de ejemplo, grupos de ácido carboxílico, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares. Grupos protectores representativos para ácidos carboxílicos incluyen ésteres (tales como un *p*-metoxibencil éster), amidas e hidrazidas; para grupos amino, carbamatos (tales como *ter*-butoxicarbonilo) y amidas; para grupos hidroxilo, éters y ésters; para grupos tiol, tioéters y tioésteres; para gripos carbonilo, acetales y cetales; y similares. Tales grupos protectores son bien conocidos por los expertos en la técnica y están descritos, por ejemplo, en T.W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y referencias citadas allí.

El término "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 (Tr), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), formilo, trimetilsililo (TMS), *ter*-butildimetilsililo (TBS), y similares.

El término "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, ésteres, 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 término "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; ésters (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 también estar protegidos como un grupo alquilideno, tal como prop-2-ilidino, formado, por ejemplo, por la reacción con a cetona, tal como acetona.

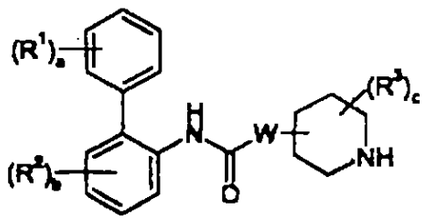
Procedimientos Sintéticos Generales

Los derivados de bifenilo de esta invención se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles fácilmente, usando los siguientes métodos y procedimientos generales, o usando otra información fácilmente disponible para los de conocimiento común en la técnica. Aunque una realización particular de la presente invención puede ser mostrada o descrita aquí, los expertos en la técnica reconocerán que todas las realizaciones o aspectos de la presente invención pueden ser preparados usando los métodos descritos aquí, o usando otros métodos, reactivos y materiales de partida conocidos por los expertos en la técnica. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso preferidas o típicas (i.e., temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se declare de otra forma. Aunque las condiciones de reacción óptimas pueden variar dependiendo de los reactivos particulares o solventes usados, tales condiciones pueden ser fácilmente determinadas por un experto en la técnica mediante procesos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, como será obvio para los expertos en la técnica, 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, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección de tales grupos funcionales son bien conocidas en la técnica. Se pueden usar grupos protectores diferentes a los ilustrados en los procedimientos descritos aquí, si se desea. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y remoción, están descritas en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, New York, 1999, y las referencias citadas allí.

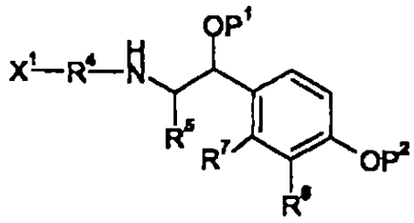
A manera de ilustración, los derivados de bifenilo de esta invención se pueden preparar mediante un proceso que comprende:

(a) la reacción de un compuesto de formula **1**:



1

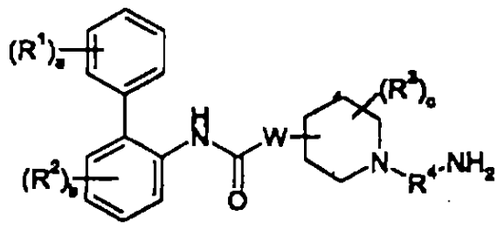
o una sal de este; con un compuesto de formula **2**:



2

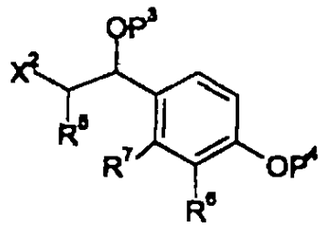
en donde X^1 representa un grupo saliente, y P^1 y P^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

(b) la reacción de un compuesto de formula **3**:



3

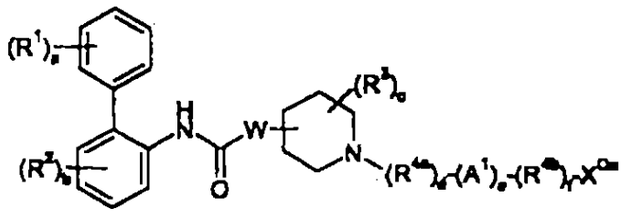
o sal de este; con un compuesto de formula **4**:



4

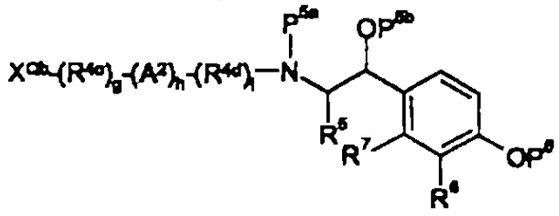
en donde X^2 representa u grupo saliente, y P^3 y P^4 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

(c) acoplamiento de un compuesto de formula 5:



5

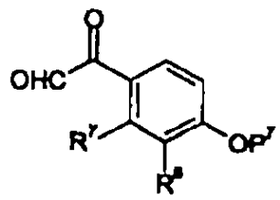
con un compuesto de formula 6:



6

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

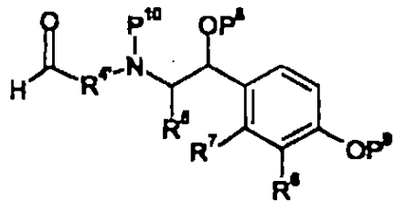
(d) para un compuesto de formula I, en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, la reacción de un compuesto de formula **3** con un compuesto de formula **7**:



7

o un hidrato de este (e.g., un glioxal), en presencia de un agente reductor, en donde P^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

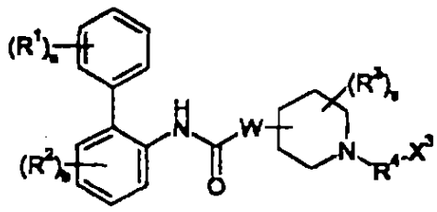
(e) la reacción de un compuesto de formula **1** con un compuesto de formula **8**:



8

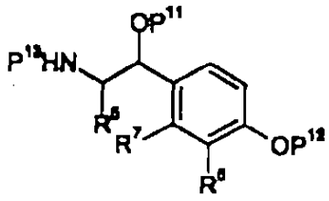
o un hidrato de este, en presencia de un agente reductor, en donde P^8 y P^9 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, P^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino, y $R^{4'}$ representa un residuo que, junto con el carbono al cual está unido, produce un grupo R^4 a la terminación de la reacción;

(f) la reacción de un compuesto de formula **9**:



9

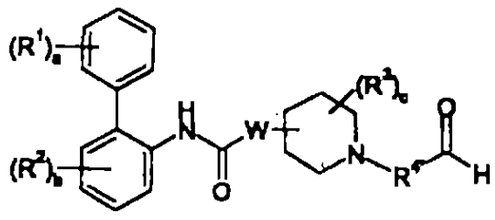
en donde X^3 representa un grupo saliente, con un compuesto de formula **10**:



10

en donde P^{11} y P^{12} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y P^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; o

(g) la reacción de un compuesto de formula **11**:



11

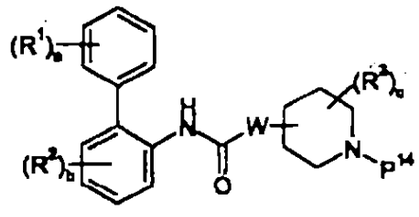
o un hidrato de este; en donde $R^{4'}$ representa un residuo que, junto con el carbono al cual está unido, produce un grupo R^4 a la terminación de la reacción; con un compuesto de formula **10** en presencia de un agente reductor; y luego

remover cualquier grupo protector P^1, P^2, P^3, P^4, P^{5a}, P^{5b}, P^6, P^7, P^8, P^9, P^{10}, P^{11}, P^{12} o P^{13} para proveer un compuesto de formula I; y opcionalmente, formar una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Generalmente, si se usa una sal de uno de los materiales de partida en los procesos descritos anteriormente, tal como una sal de adición de ácido, la sal es típicamente neutralizada antes o durante el proceso de reacción. Esta neutralización es típicamente realizada mediante el contacto de la sal con un equivalente molar de una base por cada equivalente molar de sal de adición de ácido.

En el proceso (a), i.e., la reacción entre los compuestos de formula **1** y **2**, el grupo saliente representado por X^1 puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo ester sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Los grupos P^1 y P^2 pueden ser, por ejemplo, trimetilsililo y bencilo, respectivamente. Esta reacción es típicamente conducida en un diluyente inerte, tal como acetonitrilo, en presencia de una base. Por ejemplo, esta reacción puede ser conducida 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 reacción está substancialmente completa. El producto de reacción es entonces aislado usando procedimientos convencionales, tales como extracción, recristalización, cromatografía y similares.

Los compuestos de formula **1** son generalmente conocidos en la técnica o se pueden preparar a partir de materiales y reactivos de partida disponibles comercialmente usando procedimientos bien conocidos. Por ejemplo, los compuestos de formula **1** se pueden preparar mediante la desprotección de un compuesto de formula **12**:

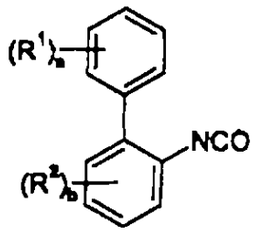


12

en donde P^{14} representa un grupo protector de amino, tal como un grupo bencilo. A manera de ilustración, un grupo bencilo puede ser

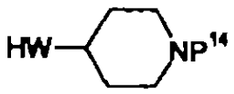
fácilmente removido mediante reducción usando, por ejemplo, hidrógeno o formato de amonio y un catalizador de metal del grupo VIII, tal como paladio sobre carbón. Cuando W representa NW^4, la reacción de hidrogenación se realiza convenientemente usando catalizador de Pearlman (i.e., $Pd(OH)_2$).

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



13

con un compuesto de formula **14**:



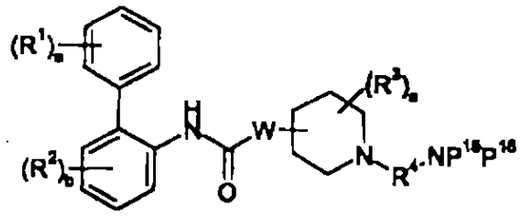
14

Los compuestos de formula **2** se pueden preparar mediante diferentes procedimientos descritos aquí o mediante procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo hidroxilo de un compuesto de formula **23** siguiente, puede ser fácilmente convertido en un grupo saliente usando reactivos y procedimientos bien conocidos. A manera de ilustración, un grupo hidroxilo puede ser convertido en un grupo halo usando un haluro de ácido inorgánico, tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxicloruro de fósforo y similares, o un ácido de halógeno, como un bromuro de hidrógeno.

En el proceso (b), i.e., la reacción de un compuesto de formula **7** con un compuesto de formula **4**, el saliente representado por X^2 puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, o un grupo ester sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Los grupos P^3 y P^4 pueden ser, por ejemplo, *ter*-butildimetilsililo y bencilo, respectivamente. Esta reacción es típicamente

conducida en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, y un yoduro de metal de álcali, tal como yoduro de sodio. Generalmente, esta reacción es conducida en un diluyente inerte, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura que varía de 25°C a 100°C hasta que la reacción es substancialmente completa. El producto de reacción es entonces aislado usando procedimientos convencionales, tales como extracción, recristalización, cromatografía y similares.

Los compuestos de formula **3** se pueden preparar mediante la desprotección de un compuesto de formula **15**:



15

en donde uno o ambos de P^{15} y P^{16} independientemente representan un grupo protector, tal como *ter*-butoxicarbonilo, y cualquiera restante representa un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, un grupo *ter*-butoxicarbonilo puede ser removido mediante el tratamiento del compuesto protegido con ácido trifluoroacético.

Los compuestos de formula **15** se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula **1** con un compuesto de formula **16**:

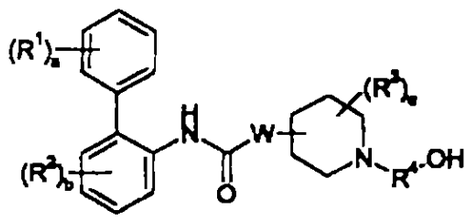
$$X^3\text{-}R^4\text{-}NP^{15}P^{16}$$

16

en donde X^3 representa un grupo saliente tal como halo, tal como cloro, bromo o yodo, o grupo ester sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Esta reacción es típicamente 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 de estos, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C hasta que la reacción es sustancialmente completa.

Alternativamente, los compuestos de formula **3** se pueden obtener mediante aminación reductiva de un compuesto de formula **11**. La aminación reductiva se puede realizar mediante la reacción del compuesto de formula **11** con, por ejemplo, bencilamina e hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón.

Los compuestos de formula **11** se pueden preparar mediante la oxidación del alcohol correspondiente de formula **17**:



17

Usando un agente de oxidación adecuado, tal como complejo piridina trióxido de azufre y sulfóxido de dimetilo. Esta reacción de oxidación se conduce típicamente en un diluyente inerte, tal como diclorometano, en presencia de una amina terciaria, tal como diisopropiletilamina, a una temperatura que varía de aproximadamente –20°C a aproximadamente 25°C.

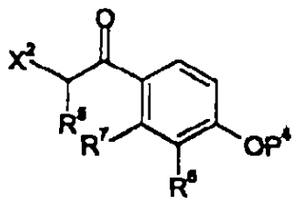
Los compuestos de formula **17** se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula **1** con un compuesto de formula **18**:

X^4-R^4-OH

18

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

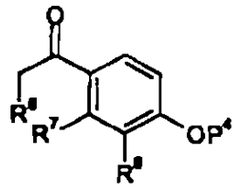
Los compuestos de formula **4** se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula **19**:



19

con un agente reductor, tal como borano. Si se desea, tal reducción se puede realizar en presencia de un catalizador quiral para proveer compuestos de formula **4** en forma quiral. Por ejemplo, los compuestos de formula **19** pueden ser reducidos en presencia de un catalizador quiral formado a partir de (*R*)-(+)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol y trimetilboroxina; o alternativamente, a partir de (*S*)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinmetanol y trimetilboroxina. El grupo hidroxilo resultante puede luego ser protegido con un grupo protector de hidroxilo, P^3, mediante la reacción con, por ejemplo, *ter*-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato.

Los compuestos de formula **19** en los cuales X^2 representa un átomo de bromo se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula **20**:



20

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

Con referencia al proceso (c), i.e., la reacción de un compuesto de formula **5** con un compuesto de formula **6**, se apreciará que los grupos X^{Ca} y

X^{Qb} deben ser seleccionados con el fin de producir el grupo Q deseado a la terminación de la reacción. Por ejemplo, cuando el grupo Q deseado es un grup amida, i.e., $-N(Q^a)C(O)-$ o $-C(O)N(Q^b)$, uno de X^{Qa} y X^{Qb} puede ser un grupo amina (i.e.,$-NHQ^a$ o $-NHQ^b$) y el otro puede ser un grupo carboxilo (i.e.,-COOH) o un derivado reactivo de este (tal como haluro de acilo, tal como un cloruro de acilo o bromuro de acilo). Los grupos P^{5a}, P^{5b} y P^6 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., $-N(Q^c)S(O)_2-$ o $-S(O)_2N(Q^d)-$, uno de X^{Qa} y X^{Qb} puede ser un grupo amina, $-NHQ^c$ o $-NHQ^d$ y el otro puede ser un grupo haluro de sulfonilo (tal como cloruro de sulfonilo o bromuro de sulfonilo).

Los compuestos de formula **5** se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula **1** con un compuesto de formula **21**:

$$X^5\text{-}(R^{4a})_d\text{-}(A^1)_e\text{-}(R^{4b})_f\text{-}X^{Qa'}$$

21

en donde X^5 representa un grupo saliente incluyendo halo, tal como cloro, bromo o yodo, y un grupo ester sulfónico, tal como mesilato o tosilato; y $X^{Qa'}$ representa X^{Qa}, tal como un grupo carboxilo o un grupo amino NHQ^a, o un derivado protegido de este, tal como un alcoxi(1-6C)carbonilamino o un grupo *ter*-butoxicarbonilamino. Esta reacción es típicamente conducida por un método análogo al usado para preparar los compuestos formula **3**, seguido de la remoción de cualquier grupo protector en $X^{Qa'}$.

Los compuestos de formula **6** se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula **4** con un compuesto de formula **22**:

$$X^{Qb'}\text{-}(R^{4c})_g\text{-}(A^2)_h\text{-}(R^{4d})_i\text{-}X^6$$

22

en donde X^6 representa un grupo saliente incluyendo halo, tal como cloro, bromo o yodo, y un grupo ester sulfónico, tal como mesilato o tosilato; y $X^{Qb'}$ represents X^{Qb}, tal como un grupo carboxilo o un grupo amino NHQ^b, o un derivado protegido de este, tal como un grupo alcoxi(1-6C)carbonilo o un

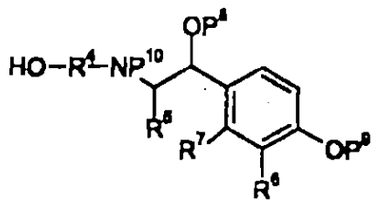
grupo *ter*-butoxicarbonilamino. Esta reacción es típicamente conducida por por un método análogo al usado para preparar los compuestos de formula **3**, seguido de la remoción de cualquier grupo protector en $X^{ab'}$.

Con referencia 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. Por ejemplo, el agente de reducción puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbón; o un reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. El grupo P^7 puede ser, por ejemplo, bencilo. Esta reacción es típicamente conducida en un diluyente inerte y un solvente prótico, tal como una mezcla de dicloroetano y metanol, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C hasta que la reacción es substancialmente completa.

Los compuestos de formula **7** en la forma de un hidrato se pueden preparar mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la dibrominación de un compuesto de formula **19** (en donde X^2 en este caso puede ser también hidrógeno), y luego hidrolizar el dibromuro resultante para formar un glioxal o un hidrato de este. Por ejemplo, un compuesto de formula **19** puede reaccionar con bromuro de hidrógeno y luego hidrolizarse con agua para formar el correspondiente hidrato de glioxal.

Con referencia al proceso (e), i.e., la reacción de un compuesto de formula **1** con un compuesto de formula **8**, se puede usar cualquier agente de reducción adecuado en esta reacción. Por ejemplo, el agente de reducción puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbono; o un reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Los grupos P^8, P^9 y P^{10} pueden ser, por ejemplo, trimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. Típicamente, esta reacción de reducción es conducida en un diluyente inerte y un solvente prótico, tal como dicloroetano y metanol, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C hasta que la reacción es substancialmente completa.

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



23

usando cualquier agente de oxidación adecuado, tal como complejo piridina trióxido de azufre y sulfóxido de dimetilo. Esta reacción es típicamente 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 oxidación es substancialmente completa.

Los compuestos de formula **23** se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula **10** con un compuesto de formula **24**:

$$HO\text{-}R^4\text{-}X^7$$

24

en donde X^7 representa un grupo saliente incluyendo halo, tal como cloro, bromo o yodo, y un grupo ester sulfónico, 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 **10**, el grupo saliente representado por X^3 puede ser, por ejemplo, halo, tal como cloro, bromo o yodo, o aun grupo ester sulfónico, tal como mesilato o tosilato. Los grupos P^{11}, P^{12} y P^{13} puede ser, por ejemplo, trimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. Esta reacción se conduce típicamente en un diluyente inerte, tal como acetonitrilo, en presencia de una base adecuada. Por ejemplo, esta reacción 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 reacción es substantialmente completa.

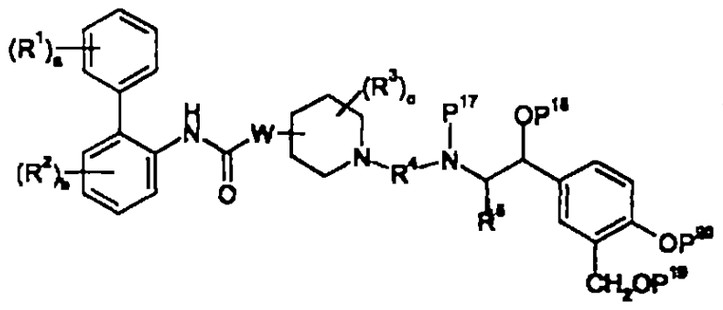
Los compuestos de formula **9** se pueden preparar mediante pasos análogos a los de los métodos (a) a (e) aquí, partiendo de un compuesto de formula **1**. Adicionalmente, los compuestos de formula **10** se pueden preparar de compuestos de formula **4** mediante la reacción con una amina de formula $P^{13}NH_2$.

Con referencia al proceso (g), i.e., la reacción de un compuesto de formula **11** con un compuesto de formula **10**, se puede usar cualquier agente de reducción adecuado en esta reacción. Por ejemplo, el agente de reducción puede ser hidrógeno en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbón; o un reactivo de hidruro de metal, tal como triacetoxiborohidruro de sodio. Los grupos P^{11}, P^{12} y P^{13} pueden ser, por ejemplo, *ter*-butildimetilsililo, bencilo y bencilo, respectivamente. Típicamente, esta reacción de reducción se conduce en un diluyente inerte y un solvente prótico, tal como dicloroetano y metanol, a una temperatura en el rango de 0°C a 100°C hasta que la reacción es substancialmente completa.

Los compuestos de formula **11** se preparan fácilmente mediante la oxidación del alcohol correspondiente, o mediante hidrólisis del acetal correspondiente. Se puede emplear cualquier agente de oxidación adecuado en esta reacción para proveer el aldehído, tal como complejo piridina trióxido de azufre y sulfóxido de dimetilo. El acetal puede ser hidrolizado bajo condiciones convencionales usando ácido acuoso para dar el aldehído.

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

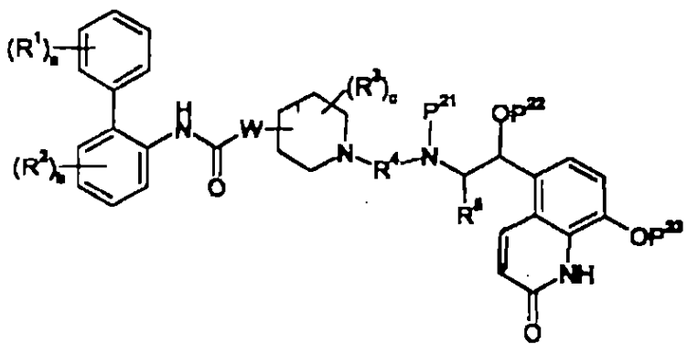
(h) la desprotección de un compuesto de formula **25**:



25

en donde P^{17} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y cada uno de P^{18}, P^{19} y P^{20} representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; siempre y cuando que al menos uno de P^{17}, P^{18}, P^{19} o P^{20} sea un grupo protector;

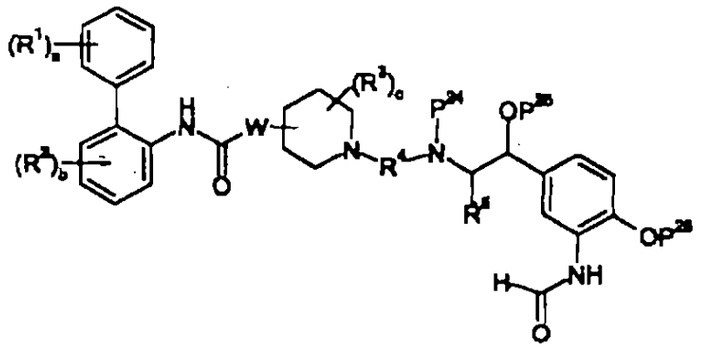
(i) la desprotección de un compuesto de formula **26**:



26

en donde P^{21} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y cada uno de P^{22} y P^{23} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; siempre y cuando que al menos uno de P^{21}, P^{22} o P^{23} sea un grupo protector; o

(j) la desprotección de un compuesto de formula **27**:



27

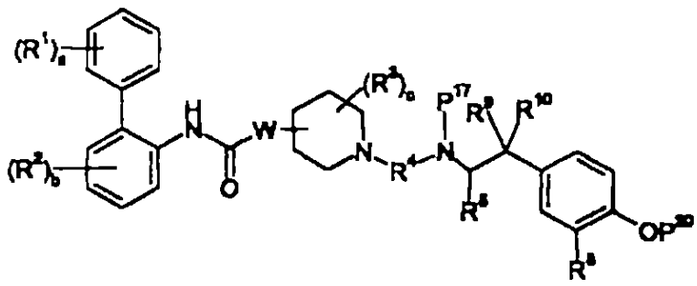
en donde P^{24} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; y cada uno de P^{25} y P^{26} representa independientemente un átomo

de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; siempre y cuando que al menos uno de P^{24}, P^{25} o P^{26} sea un grupo protector.

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

Con referencia al proceso (h), ejemplos de valores particulares para P^{17}, P^{18}, P^{19} y P^{20} son: para P^{17}, hidrógeno o bencilo; para P^{18} hidrógeno o *ter*-butildimetilsililo; y para P^{19} y P^{20}, hidrógeno o bencilo, o juntos propilidina. En este proceso, los grupos protectores de bencilo son removidos convenientemente mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbón; un grupo *ter*-butildimetilsililo es removido convenientemente mediante fluoruro de hidrógeno, tal como trihidrofluoruro de trietilamina; y un grupo propilidina es removido convenientemente mediante el tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético.

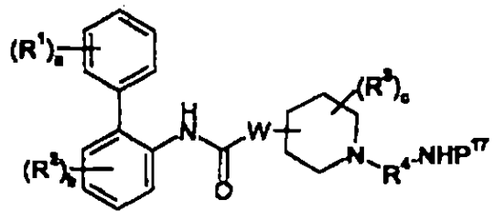
Los compuestos de formula **25** se pueden preparar mediante los métodos descritos aquí, tales como los procesos (a) a (g). Alternativamente, los compuestos de formula **25** se pueden preparar medinte la reacción de un compuesto de formula **28**:



28

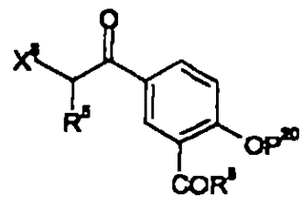
en donde R^8 representa $-CH_2OP^{19}$, -CHO, -COOH o -C(O)Oalcoxi(1-6C), tal como carbometoxi, R^9 representa $-OP^{18}$ y R^{10} representa un átomo de hidrógeno, o R^9 y R^{10} juntos representan =O, con un agente reductor. Se puede usar cualquier agente de reducción adecuado en esta reacción, incluyendo, a manera de ejemplo, agentes de reducción de hidruro de metal, tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio aluminio y similares.

Los compuestos de formula **28** en los cuales R^9 y R^{10} representan juntos un grupo =O, se pueden preparar fácilmente mediante la reacción de un compuesto de formula **29**:



29

o una sal de este, con un compuesto de formula **30**:



30

en donde X^8 representa un grupo saliente, tal como un bromo.

Con referencia al proceso (i), ejemplos de valores particulares para P^{21}, P^{22} y P^{23} son: para P^{21}, hidrógeno o bencilo; para P^{22} hidrógeno o *ter*-butildimetilsililo; y para P^{23} hidrógeno o bencilo. En este proceso, los grupos protectores de bencilo son removidos convenientemente mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbón; y un grupo *ter*-butildimetilsililo es removido convenientemente mediante el tratamiento con fluoruro de hidrógeno, tal como trihidrofluoruro de trietilamina. Los compuestos de formula **26** se pueden preparar mediante los métodos descritos aquí tales como por los procesos (a) a (g).

Con referencia la proceso (j), ejemplos de valores particulares para P^{24}, P^{25} y P^{26} son: para P^{24}, hidrógeno o bencilo; para P^{25} hidrógeno o *ter*-

butildimetilsililo; y para P^{2B} hidrógeno o bencilo. En este proceso, los grupor protectores de bencilo son removidos convenientemente mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal del Grupo VIII, tal como paladio sobre carbón; y un grupo *ter*-butildimetilsililo es removido convenientemente mediante el tratamiento con fluoruro de hidrógeno, tal como trihidrofluoruro trietilamina. Los compuestos de formula **27** se pueden preparar por los métodos descritos aquí, tales como por los procesos (a) a (g).

Adicionalmente, los compuestos de formula I en los cuales R^6 y R^7 juntos forman $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$ se pueden prepara mediante la reducción de un compuesto correspondiente de formula I en el cual R^6 y R^7 juntos forman $-NR^{7a}C(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$ o $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica como se describe en el Ejemplo 6 de aquí posteriormente.

Detalles adicionales con respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar los compuestos representativos de esta invención o intermediarios de estos, se describen en los Ejemplos establecidos más adelante.

Composiciones y Formulaciones Farmacéuticas

Los derivados de bifenilo de esta invención son típicamente administrados a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Tales composiciones farmacéuticas pueden ser administradas al paciente por cualquier ruta de administración aceptable incluyendo, pero sin limitarse a modos de administración inhalados, oral, nasal, tópico (incluyendo transdérmico) y parenteral. Se entenderá que se puede usar cualquier forma de los compuestos de esta invención, (i.e., base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, etc.) que sea adecuada para el modo de administración particular, en las composiciones farmacéuticas discutidas aquí.

En consecuencia, en uno de sus aspectos de composición, esta invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Opcionalmente, tales composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención contienen típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Típicamente, tales composiciones farmacéuticas contendrán 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 vehículo o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas de esta invención. La elección de un vehículo o excipiende particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que es usado para tratar un paciente particular o el tipo de condición médica o estado de enfermedad. En este aspecto, las preparación de una composición farmacéutica adecuada para n modo particular de administración está bien dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Adicionalmente, los ingredientes para tales composiciones están disponibles comercialmente en, por ejemplo, Sigma, P. O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A manera de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencional están 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 vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a los siguientes: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sucrosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetil celulosa de 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 de supositorios; (9)

aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; (10) glicoles, tal como propilen glicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; (12) ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) etil alcohol; (20) soluciones de amortiguador de fosfato; (21) gases propelentes comprimidos, tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son típicamente preparadas mediante el mezclado o unión total e íntima de un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si se necesita o desea, la mezcla resultante uniformemente mezclada puede entonces ser formada o cargada en tabletas, cápsulas, píldoras, tubos, cartuchos, dispensadores y similares, usando procedimientos y equipo convencional.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para administración inhalada. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración inhalada estarán típicamente en forma de un aerosol o un polvo. Tales composiciones son generalmente administradas usando dispositivos de entrega bien conocidos, tales como un inhalador nebulizador, un inhalador dosificado (MDI), un inhalador de polvo seco (DPI) o un dispositivo de entrega similar.

En una realización específica de esta invención, la composición farmacéutica que comprende le agente activo es administrada mediante inhalación usando un inhalador nebulizador. Tales dispositivos nebulizadores producen típicamente una corriente de aire de alta velocidad que hace que la composición farmacéutica que comprende le agente activo, se atomice como una neblina que es transportada en el tracto respiratorio del paciente. En consecuencia, cuando se formulan para uso en un inhalador nebulizador, el agente activo está típicamente disuelto en un vehículo adecuado para formar una solución.

Alternativamente, el agente activo puede ser micronizado y combinado con un vehículo adecuado para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable, en donde micronizado se define típicamente como que tiene aproximadamente 90% o más de las partículas con un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm. Los dispositivos nebulizadores adecuados se proveen comercialmente, por ejemplo, por PARI GmbH (Stamberg, Alemania). Otros dispositivos nebulizadores incluyen Respimat (Boehringer Ingelheim) y aquellos revelados, por ejemplo, en la Patente U.S. No. 6,123,068 y WO 97/12687.

Una composición farmacéutica representativa para uno en un inhalador nebulizador comprende una solución acuosa isotónica que comprende de aproximadamente 0.05 μg/mL a aproximadamente 10 mg/mL de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

En otra realización específica de esta invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo es administrada mediante inhalación usando un inhalador de polvo seco. Tales inhaladores de polvo seco administran típicamente el agente activo como un polvo libre de flujo que es dispersado en una corriente de aire del paciente durante la inspiración. Con el fin de lograr un polvo libre de flujo, el agente activo es típicamente formulado con un excipiente adecuado tal como lactosa o almidón.

Una composición farmacéutica representativa para uso en un inhalador de polvo seco comprende lactosa seca que tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 1 μm y aproximadamente 100 μm y las partículas micronizadas de un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

Tal formulación 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 composición farmacéutica es entonces

típicamente cargada en un dispensador de polvo seco, o en cartuchos o cápsulas 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 están descritos en las Patentes U.S. Nos. 5,415,162, 5, 239,993, y 5,715,810 y referencias citadas allí.

En ya otra realización específica de esta invención, la composición farmacéutica que comprende el agente activo es administrada mediante inhalación usando un inhalador dosificado. Tales inhaladores dosificados típicamente descargan una cantidad medida del activo o una sal farmacéuticamente aceptable de este, usando gas propelente comprimido. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas administradas usando un inhalador dosificado típicamente comprenden una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado. Se puede emprear cualquier propelente adecuado incluyendo clorofluorocarbonos, tal como CCl_3F, 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, ácido oléico, lecitina, y glicerina. Ver, por ejemplo, Patente U.S. No. 5,225,183, EP 0717987 A2, y WO92/22286.

Una composición farmacéutica 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 farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este; de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% en peso de etanol; y de

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

Tales composiciones son típicamente preparadas adicionando hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un contenedor adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el sufractante (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo es micronizado y luego combinado con el propelente. La formulación es entonces cargada en un tubo de aerosol, que forma una posicón de un dispositivo inhalador dosificado. Ejemplos de dispositivos inhaladores dosificados desarrollados específicamente 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 formulación de suspensión mediante secado por aspersión de un recubrimiento de sufractante sobre partículas micronizadas del agente activo. Ver, por ejemplo, WO 99/53901 y WO 00/61108.

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

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de esta invención son adecuadas para administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, tabletas, píldoras, trociscos, cachets, grageas, polvos, gránulos; o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida aceite-en-agua o agua-en-aceite; o como un elíxir o jarabe; y similares; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo.

Cuando están destinados para administración oral en una forma de dosis sólida (i.e., como cápsulas, tabletas, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas de esta invención típicamente comprenderán un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico.

Opcionalmente o alternativamente, tales formas de dosis sólidas pueden comprender también: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sucrosa, glucosa, manitol, y/o ácido salicílico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sucrosa y/o acacia; (3) humectantes, tal como glicerol; (4) agentes de desintegración, tales como agar- agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y/o carbonato de sodio; (5) agentes retardantes en solución, tal como parafina; (6) acelerantes de absorción, tal como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como cetil alcohol y/o glicerol monoestearato; (8) absorbentes, tales como caolín y/o arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, esterarato de magnesio, glicoles de polietileno sólidos, lauril sulfato de sodio, y/o mezclas de estos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes amortiguadores.

Agentes de liberación, agentes humectantes, agentes recubrientes, agentes endulzantes, saborizantes y de perfume, preservativos y antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones farmacéuticas de esta invención. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido arcórbico, clorhidrato de cisteína, 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 ácido cítrico, ácido etilendiamin tetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Los agentes recubrientes para tabletas, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos usados para recubrimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de éster metacrílico-ácido metacrílico, trimelitato acetato de celulosa (CAT), carboximetil etil celulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), y similares.

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

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

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser formuladas de forma que liberan el ingrediente activo únicamente, 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 poliméricas. El ingrediente activo puede también estar en una forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Formas de dosis líquidas adecuadas para administración oral incluyen, a manera de ilustración, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elíxires. Tales formas de dosis líquida comprenden típicamente el ingrediente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua 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 algodón, cacahuete, maíz, gérmen, oliva, ricino y castor y ajonjolí), glicerol, tetrahidrofuril alcohol, polietilen glicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de estos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de estos.

Cuando están destinadas para administración oral, las composiciones farmacéuticas de esta invención son preferiblemente empacadas en una forma de dosis de unidad. El término "forma de dosis de unidad" significa una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar un paciente, i.e., cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, tales formas de dosis de unidad pueden ser cápsulas, tabletas, píldoras, y similares.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados transdérmicamente usando sistemas de entrega y excipientes transdérmicos conocidos. Por ejemplo, un compuesto de esta invención puede ser mezclado con mejoradores de penetración, tales como 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 transdérmicas, si se desea.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden también contener otros agentes terapéuticos que son co-administrados con un compuesto de formula I, o sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden además comprender uno o más agentes terapéuticos seleccionados de otros broncodilatadores (e.g., inhibidores de PDE_3, moduladores de adenosina 2b y agonistas del receptor adrenérgico β2); agentes anti-inflamatorios (e.g., agentes anti-inflamatorios esteroidales, tal como corticoesteroides; agentes anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs), e inhibidores de PDE_4); otros antagonistas del receptor muscarínico (i.e., agentes anticolinérgicos); agentes anti-infecciosos (e.g. antibióticos y antivirales Gram positivos y Gram negativos); antihistaminas; inhibidores de proteasa; y bloqueadores aferentes (e.g., agonistas de D_2 y moduladores de neuroquinina). Los otros agentes terapéuticos se pueden usar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables o solvatos. Adicionalmente, si es apropiado, los otros agentes terapéuticos se pueden usar como estereoisómeros ópticamente puros.

Agonistas del receptor adrenérgico β2 representativos que se pueden usar en combinación con, y en adición a los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, salmeterol, salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol, terbutalina, albuterol, isoetarina, metaproterenol, bitolterol, pirbuterol, levalbuterol y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Otros agonistas del receptor adrenérgico β2 que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, 3-(4-{[6-({(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-fenil]etil}amino)-hexil]oxi}butil)bencenosulfonamida y 3-(3-{[7-({(2R)-2-hidroxi-

2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}-amino)heptil]oxi}-propil) bencenosulfonamida y *compuestos relacionados revelados* en WO 02/066422, publicada el 29 de Agosto de 2002; 3-[3-(4-{[6-([(2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil}amino)hexil]oxi}butil)-fenil]imidazolidin-2,4-diona y compuestos relacionados 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)-bencenosulfonamida, 3-(4-{[6-({(2S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil}amino)hexil]oxi}butil)-bencenosulfonamida, 3-{[6-({(2R/S)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil}amino)hexil]oxi}butil)-bencenosulfonamida, N-(*ter*-butil)-3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxietil}amino)hexil]-oxi}butil) bencenosulfonamida, N-(*ter*-butil)-3-(4-{[6-({(2S)-2-[3-(formilamino)-4-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 y los compuestos relacionados revelados en WO 02/076933, publicada el 3 de Octubre de 2002; 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-diclorobencil)oxi]etoxi}hexil)amino]-1-hidroxietil}-2-(hidroximetil)fenol, y *los compuestos relacionados revelados* en WO 03/024439, publicada el 27 de Marzo de 2003; y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Cuando se usa, el agonista de β2-adrenoreceptor estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, el agonista de β2-adrenoreceptor estará *presente en una cantidad suficiente para proveer* de aproximadamente 0.05 μg a aproximadamente 500 μg por dosis.

Agentes anti-inflamatorios esteroidales representativos que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a metil prednisolona, prednisolina, dexametasona, propionato de fluticasona, *S*-fluorometil éster del ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-carbotióico, *S-(2-oxo-tetrahidrofuran-3S-il) éster del ácido* 6,9-difluoro-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-17-propioniloxi-androsta-1,4-dien-17-carbotióico, ésteres de beclometasona (e.g., el 17-propionato éster o el 17,21-dipropionato éster), budesonida, flunisolida, ésteres de mometasona (e.g. el éster de furoato), triamcinolona acetonida, rofleponida, ciclesonida, butixocort propionato, RPR-106541, ST-126 y similares, o sales

farmaceuticamente aceptables de estos. Cuando se usa, el agente anti-inflamatorio no esteroidal estará presente en la composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente efectiva. Típicamente, el agente anti-inflamatorio no esteroidal estará presente para proveer de aproximadamente 0.05 μg a aproximadamente 500 μg 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., teofilina, onhibidores de PDE4 o inhibidores PDE3/PDE4 mezclados); antagonistas de leucotrieno (e.g., monteleukast); inhibidores de la síntesis de leucotrieno; inhibidores de iNOS; 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), específicamente, una terapia IL-4, una terapia IL-13, o una combinación de estos); o inhibidores de la síntesis de citocina.

Por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4) o inhibidores PDE3/PDE4 mezclados representativos que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a ácido *cis* 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona; *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; ácido *cis*-4-ciano-4-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]ciclohexan-1-carboxílico y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Otros inhibidores PDE4 o PDE4/PDE3 mezclados representativos incluyen AWD-12-281 (elbion); NCS-613(INSERM); D-4418 (Chiroscience y Schering-Plough); CI-1018 o PD-168787 (Pfizer); compuestos de benzodioxole revelados en W099/16766 (Kyowa Hakko); K-34 (Kyowa Hakko); V-11294A (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 Seiyaku); y T2585 (Tanabe Seiyaku).

Antagonistas muscarínicos representativos (i.e., agentes anticolinérgicos) que se pueden usar en combinación con, y en adición a los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a atropina, sulfato de atropina, óxido de atropina, nitrato de metilatropina, bromhidrato de homatropina, bromhidrato de hiosciamina (*d,l*), bromhidrato de escopolamina, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de tiotropio, 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 farmacéuticamente aceptable de estos; o, para aquellos compuestos listados como una sal, sal alterna farmacéuticamente aceptable de esta.

Antihistaminas representativas (i.e., antagonistas del receptor H_1) 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 análogos descarboetoxi, terfenadina y clorhidrato de fexofenadina; clorhidrato de azelastina; y similares, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; o, para aquellos compuestos listados como una sal, sal alterna farmacéuticamente aceptable de esta.

Las dosis adecuadas para los otros agentes terapéuticos administrados en combinación con un compuesto de la invención están en el rango de aproximadamente 0.05 g/día a aproximadamente 100 mg/día.

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

Formulación Ejemplo A

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

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0.2 mg
Lactosa	25 mg

Procedimiento Representativo: El compuesto de la invención 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.

Formulación Ejemplo B

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

Procedimiento Representativo: Una composición farmacéutica se prepara teniendo una relación de formulación en masa de compuesto micronizado de la invención a lactosa de 1:200. La composición es empacada en un dispositivo de inhalación de polvo seco capaz de entregar entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 100 µg del compuesto de la invención por dosis.

Formulación Ejemplo C

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

Procedimiento Representativo: Una suspensión que contien 5%p. de un compuesto de la invención y 0.1%p de lecitina se prepara dispersando 10 g del compuesto de la invención como partículas micronizadas con tamaño medio de menos de 10 µm en una solución formada con 0.2 g de lecitina

disuelta en 200 mL de agua desmineralizada. La suspensiónn es secada por aspersión y el material resultante es micronizado a partículas que tienen un diámetro medio de menos de 1.5 μm. Las partículas son cargadas en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Formulación Ejemplo D

Una composición farmacéutica para uso en un inhalador dosificado se prepara de la siguiente forma:

Procedimiento Representativo: Una suspensión que contiene 5% del compuesto de la invención, 0.5 % de lecitina, y 0.5% de trehalosa, se prepara dispersando 5 g del ingrediente activo como partículas micronizadas con tamaño medio de menos de 10 μm en una solución coloidal formada con 0.5 g de trehalosa y 0.5 g de lecitina disuelta en 100 mL de agua desmineralizada. La suspensión es secada por aspersión y el material resultante es micronizado a partículas que tienen un diámetro medio de menos de 1.5 μm. Las partículas son cargadas en tubos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Formulación Ejemplo E

Una composición farmacéutica para uso en un inhalador nebulizador se prepara de la siguiente forma:

Procedimiento Representativo: Una formualción en aerosol acuosa para uso en un nebulizador se prepara disolviendo 0.1 mg del compuesto de la invención en 1 mL de una solución de cloruro de sodio al 0.9% acidificada con ácido cítrico. La mezcla es agitada y sonicada hasta que le ingrediente activo es disuelto. El pH de una solución es ajustado hasta un valor en el rango de 3 a 8 mediante la adición lenta de NaOH.

Formulación Ejemplo F

Cápsulas duras de gelatina para administración oral se preparan de la siguiente forma:

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

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

Formulation Ejemplo G

Una suspensión para administración oral se prepara de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1.0 g
Ácido fumárico	0.5 g
Cloruro de sodio	2.0 g
Metil parabeno	0.15 g
Propil parabeno	0.05 g
Azúcar granulada	25.5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12.85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1.0 g
Saborizante	0.035 mL
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	c. s. hasta 100 mL

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

Formulation Ejemplo H

Una formulación inyectable se prepara de la siguiente forma:

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	0.2 g
Solución amortiguadora de	
Acetato de sodio (0.4 M)	2.0 mL
HCl (0.5 N) o NaOH (0.5 N)	c. s. hasta pH 4
Agua (destilada, estéril)	c. s. hasta 20 mL

Procedimiento Representativo: Los anteriores ingredientes son mezclados y el pH es ajustado hasta 4 ± 0.5 using HCl 0.5N o NaOH 0.5N.

Utilidad

Los derivados de bifenilo de esta invención poseen actividad agonista del receptor adrenérgico β2 y antagonista del receptor muscarínico y por lo tanto, tales compuestos son útiles para el tratamento de condiciones médicas mediadas por los receptores adrenérgico β2 y muscarínico, i.e., condiciones médicas que son aliviadas mediante el tratamiento con un agonista del receptor adrenérgico β2 o un antagonista del receptor muscarínico. Tales condiciones médicas incluyen, a manera de ejemplo, desordenes pulmonares o enfermedades asociadas con la obstrucción de las vías aéreas reversible, tal como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (e.g., bronquitis crónica 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, alérgicas, soriáticas y proliferativas, condiciones en donde la disminución de la acidez péptica es deseable (e.g., ulceración péptica y gástrica) y enfermedad de agotamiento del músculo.

En consecuencia, en una realización, esta invención está dirigida a un método para el tratamiento de un desorden pulmonar, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Cuando se usan para tratar un desorden pulmonar, los compuestos de esta invención serán típicamente administrados mediante inhalación en dosis múltiples por día, en una dosis diaria simple o en una dosis semanal simple.

Generalmente, la dosis para el tratamiento de un desorden pulmonar variará de aproximadamente 10 μg/día a aproximadamente 200 μg/día.

Cuando se administran mediante inhalación, los compuestos de esta invención típicamente tienen el efecto de proveer broncodilatación. En consecuencia, en otro de sus aspectos de método, esta invención está dirigida a un método para proveer broncodilatación en un paciente, el método comprende administrar a un paciente que requiere broncodilatación, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Generalmente, la dosis para proveer broncodilatación variará de aproximadamente 10 μg/día a aproximadamente 200 μg/día.

En una realización, esta invención está dirigida a un método para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este. Cuando se usan parar tratar una COPD o asma, los compuestos de esta invención serán típicamente administrados mediante inhalación en dosis múltiples por días o en una dosis diaria simple. Generalmente, la dosis para tratar COPD o asma variará de aproximadamente 10 μg/día a aproximadamente 200 μg/día.

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

Cuando se usan para tratar un desorden pulmonar, los compuestos de esta invención son opcionalmente administrados en combinación con otros agentes terapéuticos. En particular, combinando los compuestos de esta invención con un agente anti-inflamatorio esteroidal (e.g., un corticoesteroide), las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden proveer terapia triple, i.e., actividad agonista del receptor adrenérgico β2, antagonista del receptor muscarínico y anti-inflamatoria, usando solamente dos componentes activos. Como las composiciones

farmacéuticas que contiene dos compouestos activos son típicamente más fáciles 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 farmacéuticas y métodos de esta invención comprenden además una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-inflamatorio esteroidal.

Los compuestos de esta invención exhiben actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor adrenérgico β2. En consecuencia, entre otras propiedades, los compuestos de interés particular son aquellos que demuestan un valor de constante inhibidora K_i para enlazarse en el receptor muscarínico M_3 y un valor de EC_{50} para la actividad agonista del receptor adrenérgico β2 de menos de aproximadamente 100 nM; particularmente de menos de 10 nM. Entre estos compuestos, los compuestos de especial interés incluyen aquellos que tienen actividad muscarínica, expresada en términos de la constante inhibidora K_i para enlazarse en el receptor muscarínico M_3, que es aproximadamente igual a la actividad agonista adrenérgica β2 de los compuestos, expresada en términos de la concentración efectiva méxima media EC_{50}, como se determina en los ensayos *in vitro* descritos aquí, o en ensayos similares. Por ejemplo, los compuestos de interés particular son aquellos que tienen una relación de constante inhibidora K_i para el receptor muscarínico M_3, al EC_{50} para el receptor adrenérgico β2 que varía 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 método, la presente invención también provee un método para tratar un desorden pulmonar, el método comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene actividad antagonista del receptor muscarínico y agonista del receptor adrenérgico β2. En una realización particular de este método, el compuesto adminstrado tiene una constante inhibidora K_i para el receptor muscarínico M_3 que es menor de

aproximadamente 100 nM y una concentración efectiva máxima media EC_{50} para agonismo en el receptor adrenérgico β2 que es de menos de aproximadamente 100 nM. En otra realización, el método para el tratamiento de un desorden pulmonar comprende adminstrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto para el cual la relación de la constante inhibidora K_i para el receptor muscarínico M_3 al EC_{50} para agonismo del receptor adrenérgico β2 está entre aproximadamente 30:1 y aproximadamente 1:30.

Como los compuestos de esta invención poseen actividad agonista adrenérgica β2 y actividad antagonista del receptor muscarínico, tales compuestos son también útiles como herramientas de investigación para investigar o estudiar sistemas o muestras biológicas que tienen receptores adrenérgicos β2 o receptores muscarínicos, o para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad agonista adrenérgica β2 y antagonista del receptor muscarínico. Tales sistemas o muestas biológicas pueden comprender receptores adrenérgicos β2 y/o receptores muscarínicos. Cualquier sistema o muestra biológica adecuada que tenga receptores adrenérgicos β2 y/o muscarínicos se puede emplear en tales estudios que pueden ser conducidos *in vitro* o *in vivo*.

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

En esta realización, un sistema o muestra biológica que comprende un receptor adrenérgico β2 o un receptor muscarínico, es contactada con una cantidad agonista del receptor adrenérgico β2 o antagonista del receptor muscarínico, 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 cíclico intracelular (cAMP), cambio mediados por ligando en la actividad de la enzima adenilil cyclasa (que sintetiza cAMP), cambios mediados por ligando en la incorporación de guanosina 5'-O-(-tio)trifosfato

([^{35}S]GTP S) en membranas aisladas mediante el intercambio de catalizado de receptor de [^{35}S]GTP S para GDP, cambios mediados por ligando en los iones de calcio intracelular (medidos, por ejemplo, con un lector de plama de imágenes enlazadas por fluorescencia o FLIPR® de Molecular Devices, Inc.). U compuesto de esta invención agonizará o causará la activación de un receptor adrenérgico β2 y antagonizará o disminuirá la activación de los receptores muscarínicos en cualquiera de los ensayos funcionales listados anteriormente, o ensayos de una naturaleza similar. La cantidad de compuesto usada en estos estudios variará típicamente de aproximadamente 0.1 nanomolar a aproximadamente 100 nanomolar.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención se pueden usar como herramientas de investigación para descubrir nuevos compuestos que tienen actividad agonista del receptor adrenérgico β2 y antagonista del receptor muscarínico. En esta realización, los datos de enlace de un receptor adrenérgico β2 y receptor muscarínico (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 adrenérgico β2 y receptor muscarínico para un compuesto de esta invención para identificar aquellos compuestos de prueba que tienen aproximadamente enlace igual o superior al receptor adrenérgico β2 y/o receptor muscarínico, si lo hay. Este aspecto de la invención incluye, como realizaciones separadas, tanto la generación de datos de comparación (usando los ensayos apropiados) como el análisis de los datos de prueba para identificar los compuestos de prueba de interés.

En algunos casos, los compuestos de esta invención pueden poseer actividad agonista del receptor muscarínico débil o actividad agonista del β2 débil. En estos cases, aquellos de conocimiento común en la técnica reconocerán que tales compuestos aún tienen utilidad como principalmente un agonista del receptor adrenérgico β2 o un antagonista del receptor muscarínico, respectivamente.

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

conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, ensayos representativos se describen en más detalle en los siguientes Ejemplos.

EJEMPLOS

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

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

AC	adenilil ciclasa
Ach	acetiocolina
ATCC	American Type Culture Collection
BSA	albúmina de suero bovino
cAMP	3'-5' adenosin monofosfato cíclica
CHO	ovario de hamster Chino
CM_5	receptor M_5 de chimpancé clonado
DCM	diclorometano (i.e., cloruro de metileno)
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DPBS	solución salina amortiguada de fosfato Dulbecco
DMEM	Medio de Eagle modificado de Dulbecco
DMSO	dimetil sulfóxido
EDTA	ácido etilendiamintetraacético
Emax	eficacia máxima
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero bovino fetal
FLIPR	lector de placa de imagen fluorométrica
Gly	glicina
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio
HBSS	solución de sal amortiguada de Hank
HEK	células de riñón embriónicas humanas

HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
hM_1	receptor M_1 humano clonado
hM_2	receptor M_2 humano clonado
hM_3	receptor M_3 humano clonado
hM_4	receptor M_4 humano clonado
hM_5	receptor M_5 humano clonado
HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño
IBMX	3-isobutil-1-metilxantina
%Eff	% de eficacia
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
rpm	rotaciones por minuto
TFA	ácido trifluoroacético
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 purificación adicional.

En los Ejemplos descritos a continuación, el análisis 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 tamaño de partícula de 3.5 micrones. La detección 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 10%-70% de B durante 6 minutos. La fase móvil A fue de 2% - 98% -0.1% de ACN-H_2O-TFA; y la fase móvil B fue de 90% - 10% - 0.1% de ACN-H_2O-TFA. Usando las 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 espectrometría de masa de cromatografía líquida (LCMS) se obtuvieron con un instrumento de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo API-150EX. Los datos de LCMS 10-90 se obtuvieron con una fase móvil de B de 10% - 90% durante un gradiente de 5 minutos.

La purificación en pequeña escala se condujo usando un sistema de estación de trabajo API 150EX Prep Workstation system de Applied

Biosystems. La fase móvil fue A: agua + 0.05% v/v de TFA; y B: acetonitrilo + 0.05% v/v de TFA. Para las distribuciones (típicamente aproximadamente 3 a 50 mg de tamaño de muestra recuperada), se usaron las siguientes condiciones: 20 mL/min de velocidad de flujo; gradientes de 15 min y una columna Prism RP de 20 mm x 50 mm con partículas de 5 micrones (Thermo Hypersil-Keystone, Bellefonte, PA). Para purificaciones de mayor escala (típicamente 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 BDS de 41.4 mm x 250 mm con partículas de 10 micrones (Varian, Palo Alto, CA).

La rotación específica de los compuestos quirales (indicada como $[\alpha]^{20}_D$) se midió usando un Polarímetro Jasco (Modelo P-1010) con una fuente de luz halógena de tungsteno y un filtro de 589 nm a 20°C. Las muestras de los compuestos de prueba fueron típicamente medidas en 1 mg/mL de agua.

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

Se disolvió bifenil-2-isocianato (50 g, 256 mmol) en acetonitrilo (400 mL) a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta 0°C, se agregó una solución de 4-amino-*N*-bencilpiperidina (48.8 g, 256 mmol) en acetonitrilo (400 mL) durante 5 min. Se observó un precipitado inmediatamente. Después de 15 min, se agregó acetonitrilo (600 mL), y la mezcla viscosa resultante se agitó por 12 h a 35°C. Los sólidos fueron entonces filtrados y lavados con acetonitrilo, luego secados al vacío, produciendo el compuesto del título (100 g, 98% de rendimiento). MS *m/z*: $[M+H^+]$ calc para $C_{25}H_{27}N_3O$ 386.22; encontrado 386.3.

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

El producto de la Preparación 1 (20 g, 52 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol anhidro y DMF anhidro (3:1, 800 mL). Se agregó ácido clorhídrico acuoso (0.75 mL de solución conc. al 37%, 7.6 mmol) y se

burbujeó nitrógeno a través de la solución vigorosamente por 20 min. Se adicionó catalizador de Pearlman ($Pd(OH)_2$, 5 g) bajo una corriente de nitrógeno, antes de colocar la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). La mezcla de reacción se dejó agitar por 4 días y fuen entonces pasada dos veces a través de tapones de Celita para remover el catalizador. El solvente fue entonces removido a presión reducida para producir el compuesto del título (13 g, 85% de rendimiento). MS *m/z*: $[M+H^+]$ calc para $C_{18}H_{21}N_3O$ 296.17; encontrado 296.0.

Alternativamente, la N-1,1'-bifenil-2-il-*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 monitoreó mediante LCMS). La mezcla de reacción se enfrió hasta 50°C y se agregó etanol (500 mL), seguido de la adición lenta de ácido clorhídrico 6M (95 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó formato de amonio (48.4 g, 768 mmol) a la mezcla de reacción y se burbujeó nitrógeno vigorosamente a través de la solución por 20 min, antes de adicionar paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (10 g). La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 12 h, y luego se filtró a través de u tapón de Celita y el solvente fue removido a presión reducida. Al residuo crudo se le agregó ácido clorhídrico 1M (20 mL) y se añadió hidróxido de sodio 10N para ajusta el pH hasta 12. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 mL), se secó (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (71.7 g, 95% de rendimiento). MS *m/z*: $[M+H^+]$ calc para $C_{18}H_{21}N_3O$ 296.17; encontrado 296.0.

Preparación 3

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

Se agregó 9-bromo-1-nonanol (4.84 g, 21.7 mmol) a una solución agitada del producto de la Preparación 2 (5.8 g, 19.7 mmol) y diisopropiletilamina (10.29 mL, 59.1 mmol) en acetonitrilo (99 mL) a 50°C. La mezcla de reacción se calentó a 50°C por 8 h. La mezcla de reacción se dejó entonces enfriar y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL) y se secó (sulfato de magnesio). El solvente fue

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

Preparación 4

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

Se agregó sulfóxido de dimetil (490 µL, 6.9 mmol), seguido de diisopropiletilamina (324 µL, 3.45 mmol) a una solución del producto de la Preparación 3 (500 mg, 1.15 mmol) en diclorometano (11.5 mL) a –10°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a –15°C por 15 min, y luego se agregó complejo piridina trióxido de azufre por porciones (549 mg, 3.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a –15°C por 1 h, y luego se agregó agua (10 mL). La fase orgánica fue entonces separada, lavada con agua (10 mL), y secada (sulfato de sodio). El solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (475 mg, 1.09 mmol, 95% de rendimiento). HPLC (10- 70) R_t = 3.39.

Preparación 5

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

Se agregó paladio (10%p (base seca) sobre carbón activado) (1.5 g) a una solución agitada del producto de la Preparación 4 (1.58 g, 3.63 mmol) y bencilamina (5161L, 4.72 mmol) en metanol (36.3 mL). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitación por 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita y se lavó con metanol (10 mL). El solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (1.50 g, 3.45 mmol, 95% de rendimiento). HPLC (10-70) R_t = 2.35; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{27}H_{40}N_4O_1$ 437.06; encontrado 437.5.

Preparación 6

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

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

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

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

Una suspensión de cloruro de aluminio (85.7 g, 640 mmol) en 1,2-dicloroetano (280 mL) se enfrió en hielo, y se agregó el producto del paso (a) (56.8 g, 280 mmol). La mezcla se tibió hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 85°C. Después de 30 min, se agregó cloruro de acetilo (1.5 mL, 21 mmol) y la mezcla se calentó un adicional de 60 min. La mezcla de reacción fue entonces enfriada y se agregó ácid clorhídrico 1N (3 L) a 0°C con buena agitación. Después de agitación por 2 h, los sólidos fueron recolectados en un embudo Buchner, lavados con agua (3 x 250 mL) y secados a presión reducida. El producto crudo aislado de varios lotes (135 g) fue combinado y triturado con diclorometano (4 L) por 6 h. El producto fue recolactado en un embudo Buchner y secados a presión reducida para dar 5-acetil-8-hidroxi-2(1H)-quinolinona (121 g).

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

Al producto del paso (b) (37.7 g, 186 mmol) se le agregó *N,N*-dimetilformamida (200 mL) y carbonato 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 vertió en cloruro de sodio saturado (3.5 L) a 0°C, y se agitó por 1 hora. El producto fue recolectado y secado en un embudo Buchner por 1 hora, y los sólidos resultantes fueron disueltos en diclorometano (2 L), y esta mezcla se secó sobre sulfato de sodio. La solución fue filtrada a través de un tapón de Celita que fue luego lavado con diclorometano (5 x 200 mL). El filtrado combinado fue entonces concentrado hasta sequedad y los sólidos resultantes fueron triturados con éter (500 mL) por 2 h. El producto fue recolectado en un embudo de

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

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

A una suspensión del producto del paso (c) (10.0 g, 34.1 mmol) en DMSO (60 mL) se le agregó una solución de ácido bromhídrico al 48% p/p (11.8 mL, 102.3 mmol). La mezcla fue calentada hasta 60°C por 16 h, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (100 mL) y la solución resultante se agitó 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 presión reducida para dar 8-benciloxi-5-(2,2-dihidroxiacetil)-1H-quinolin-2-ona (12.2 g) como un sólido.

Preparación 7

1-(1-{9-[2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il)-3-bifenil-2-ilurea

Los productos de la Preparación 5 (183 mg, 0.42 mmol) y la Preparación 6 (149 mg, 0.46 mmol) se agitaron en dicloroetano (4.2 mL) a temperatura ambiente por 2 h. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (267 mg, 1.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por un adicional de 12 h. La mezcla de reacción 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 presión reducida. La mezcla de reacción cruda fue purificada mediante cromatografía flash (5-10% de metanol en diclorometano, 0.5% de hidróxido de amonio) para dar el compuesto del título (144 mg, 0.20 mmol, 48% de rendimiento). HPLC (10-70) R_t = 3.48; MS *m/z*: $[M+H^+]$ calc para $C_{45}H_{56}N_6O_4$ 730.4; encontrado 730.7.

Ejemplo 1

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

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

en metanol (2 mL), y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 12 h de agitación, la mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón 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 título (10 mg). HPLC (10-70) R_t = 2.8; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{38}H_{49}N_5O_4$ 640.3; encontrado 640.5.

Preparación 8

Piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Bifenil-2-isocianato (97.5 g, 521 mmol) y 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 formación del 1-bencilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico fue monitoreada mediante LCMS. La mezcla de reacción fue entonces enfriada a 50°C y se agregó etanol (1 L), y luego se agregó ácido clorhídrico 6M (191 mL) lentamente. La mezcla de reacción fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente, y se adicionó formato de amonio (98.5 g, 1.56 mol) y se burbujeó gas nitrógeno vigorosamente a través de la solución por 20 min. Luego se agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (20 g). La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 12 h y luego se filtró a través de un tapón de Celita. El solvente fue entonces removido a presión reducida, y se agregó ácido clorhídrico 1M (40 mL) al residuo crudo. Luego se adicionó hidróxido de sodio (10N) para ajustar el pH a 12. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL) y se secó (sulfato de magnesio), y luego el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (155 g, 100%). HPLC (10-70) R_t = 2.52; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{18}H_{20}N_2O_2$ 297.15; encontrado 297.3.

Preparación 9

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

Una solución de di-*ter*-butoxicarbonilamina (3.15 g, 14.5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0.28 mL) se enfrió a 0°C por aproximadamente 10 min. Se agregó hidruro de sodio, 60% en aceite mineral (0.58 g, 14.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 10 min. La mezcla de reacción fue

removida del baño de hielo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente por aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción fue entonces enfriada de nuevo hasta 0°C, y se agregó una solución de 1,9-dibromononano (2.46 mL, 12.1 mmol) en dimetilformamida (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de 24 h, el análisis MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad y diluida con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), secada (sulfato de magnesio) y concentrada a presión reducida para producir el producto crudo, que fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice usando 5% de acetato de etilo en hexanos, para producir el compuesto del título. MS *m/z*:[M+H$^+$] calc para $C_{18}H_{36}N_1O_4Br$ 423.18; encontrado 423.

Preparación 10

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

Una mezcla de acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida 1:1 (50 mL) se agregó a los productos de la Preparación 8 (3.0 g, 10.1 mmol) y la Preparación 9 (5.1 g, 12.2 mmol) y trietilamina (1.42 mL, 10.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h y fue monitoreada mediante análisis de LCMS. La mezcla de reacción fue entonces concentrada y diluida con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica fue entonces secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para producir 6.5 g de aceite crudo. El aceite fue purificado mediante cromatografía sobre gel de síliceusando hexanos/acetato de etilo 1:1 para proveer el compuesto del título (3 g). MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{37}H_{55}N_3O_6$ 638.41; encontrado 639.

Preparación 11

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

Se agregó ácido trifluoroacético (11 mL) a una solución del producto de la Preparación 10 (7.2 g, 11.3 mmol) en diclorometano (56 mL). Después de 2 h, el análisis de LCMS mostró que la reacción estaba completa. La

mezcla de reacción fue entonces concentrada hasta sequedad y diluida con acetato de etilo (75 mL). Luego se agregó hidróxido de sodio (1N) hasta que el pH de la mezcla alcanzó 14. La fase orgánica fue entonces recolectada y lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica fue entonces secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para proveer el compuesto del título (5.5 g). MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{27}H_{39}N_3O_2$ 438.30; encontrado 439.

Preparación 12

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

El producto de la Preparación 11 (196 mg, 0.43 mmol) se disolvió en dicloroetano (4 mL) y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (101 mg, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 10 min., y luego se agregó 8-benciloxi-5-(2,2dihidroxiacetil)-1H-quinolin-2-ona (Preparación 6) (141 mg, 0.43 mmol). El análisis de LCMS mostró que la reacción estaba completa después de 2 h. Se agregó metanol (1 mL) a la mezcla de reacción y luego se adicionó lentamente borohidruro de sodio (18 mg, 0.48 mmol). Después de 1 hora, el análisis de LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue entonces extinguida con cloruro de amonio acuoso y esta mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica fue entonces secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para proveer 315 mg de un sólido amarillo. El sólido fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando 10% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título (64 mg). MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{43}H_{55}N_4O_5$ 730.40; encontrado 731.

Ejemplo 2

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

Una solución del producto de la Preparación 12 (64 mg, 0.09 mmol) in metanol (450 mL) se enriqueció con nitrógeno. Luego se agregó paladio

sobre carbón (10%, 10 mg) y la mezcla de reacción se colocó en un balón que conenía hidrógeno, y se agitó. El análisis de LCMS mostró que la reacción estaba completa después de 9 h. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el filtrado fue concentrado para proveer un sólido rizo amarillo. El sólido fue purificado mediante HPLC preparativa (5-35 durante 60 min) para producir el compuesto del título (19 mg). MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{38}H_{48}N_4O_5$ 641. 36; encontrado 641.

Preparación 13

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

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

Se disolvió 5-acetil-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona (Preparación 6) (20.0 g, 68.2 mmol) en diclorometano (200 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó dietil eterato trifluoruro de boro (10.4 mL, 82.0 mmol) mediante jeringa y la mezcla se tibió hasta temperatura ambiente para dar una suspensión espesa. La suspensión fue calentada a 45°C (baño de aceite), y se adicionó una solución de bromo (11.5 g, 72.0 mmol) en diclorometano (100 mL) durante 40 min. La mezcla se mantuvo a 45°C por un adicional de 15 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada a presión reducida y luego tritutada con 10% de carbonato de sodio acuoso (200 mL) por 1 hora. Los sólidos fueron recolectados en un embudo Buchner, lavados con agua (4 x 100 mL) y secados a presión reducida. El producto de dos corridas fue combinado para purificación. El producto crudo (52 g) fue triturado con 50% de metanol en cloroformo (500 mL) por 1 hora. El producto fue recolectado en un embudo de Buchner y se lavó con 50% de metanol en cloroformo (2 x 50 mL) y metanol (2 x 50 mL). El sólido fue secado a presión reducida para dar el compuesto del título (34.1 g) como un polvo.

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

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

temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se colocó en un baño de aceite de 150°C y se destiló líquido. Se agregó tolueno en alícuotas de 20 mL y se continuó la destilación por 4 h. Se agregó un total de 300 mL de tolueno. La mezcla fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente. Una alícuota de 500 µL fue evaporada hasta sequedad y pesada (246 mg) para determinar que la concentración del catalizador era 1.8 M.

Se colocó la 8-benciloxi 5-(2-bromoacetil)-1H-quinolin-2-ona (90.0 g, 243 mmol) bajo nitrógeno y se agregó tetrahidrofurano (900 mL), seguido del catalizador descrito anteriormente (1.8 M en tolueno, 15 mL, 27 mmol). La suspensión fue enfriada hasta –10±5°C en un baño de hielo/isopropanol. Se adicionó borano (1.0 M en THF, 294 mL, 294 mmol) durante 4 h. La reacción fue entonces agitada un adicional de 45 min a –10°C y luego se agregó metanol (250 mL) lentamente. La mezcla fue concentrada al vacío y el residuo se disolvió en acetonitrilo en ebullición (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 vacío para dar el compuesto del título (72.5 g, 196 mmol, 81 % de rendimiento,95% ee, 95% puro por HPLC).

(c) 8-Benciloxi-5-[(*R*)-2-bromo-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxo)etil]-1H-quinolin-2-ona

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

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

Preparación 14

1-{9-[(*R*)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 13 (3.9 g, 8.17 mmol) se agregó a una solución del producto de la Preparación 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 reacción fue calentada hasta 80°C por 72 h. La mezcla de reacción fue entonces enfriada, diluida con diclorometano (20 mL) y la fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica fue entonces secada (sulfato de magnesio) y concentrada para dar 6.5 g de un producto crudo. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de síliceeluyendo con 3% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título (1.4 g, 21% de rendimiento).

Preparación 15

1-{9-[(*R*)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Se agregó hidrógeno fluoruro de trietilamina (376 µL, 2.3 mmol) a una solución del producto de la Preparación 14 (1.3 g, 1.5 mmol) en THF (8 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h, la reacción estaba completa según lo determinó el análisis de LCMS. La mezcla de reacción fue entonces neutralizada con NaOH 1N hasta que el pH era 14, y luego se diluyço con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con NaOH 1N (20 mL) y salmuera (20 mL). La fase orgánica fue entonces separada, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada para producir el compuesto del título (1.1 g).

Ejemplo 3

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

Una solución del producto de la Preparación 15 (1.1 g, 1.5 mmol) se enriqueció con nitrógeno y se agregó paladio sobre carbón (10%, 110 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno a presión de balón. El análisis de LCMS mostró que la reacción estaba completa después 9 h. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y concentrada para producir un sólido amarillo. El sólido fue purificado mediante HPLC preparativa (5-30 durante 60 min) para producir el compuesto del título (510 mg). MS *m/z*: $[M+H^+]$ calc para $C_{38}H_{48}N_4O_5$ 641.36; encontrado 641. Método de HPLC 10-70: 3.207. $[\alpha]^{20}_D$ = -23.6 (c = 1.0 mg/mL, agua).

Ejemplo 3A

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

Alternativamente, el compuesto del título se preparó de la siguiente forma:

(a) 9-Bromononanal

A un frasco de fondo redondo de 100 mL equipado con un agitador magnético, embudo de adición y controlador de temperatura, bajo nitrógeno, se le agregó 9-bromononanol (8.92 g, 40 mmol) y diclorometano (30 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 5°C y se agregó una solución de bicarbonato de sodio (0.47 g, 5.6 mmol) y bromuro de potasio (0.48 g, 4 mmol) en agua (10 mL). Se adicionó radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) (63 mg, 0.4 mmol) y luego se agregó una solución de lejía al 10 a 13% (27 mL) por gotas, a través del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo a aproximadamente 8°C (+/-2 °C) con un baño enfriado con hielo (durante aproximadamente 40 min.). Después que adición de lejía estaba completa, la mezcla se agitó por 30

min., mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 0°C. Se adicionó una solución de bisulfito de sodio (1.54 g) en agua (10 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Las capas de la 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 ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para producir el intermediario del título (8.3 g, 94% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

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

A un balón 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 agregó una solución de ácido clorhídrico 4N en dioxano (0.2 mL, 0.8 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 3 h. La mezcla de reacción fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente y se añadió bicarbonato de sodio sólido (100 mg, 1.2 mmol). La mezcla resultante fue concentrada hasta un cuarto de su volumen original a presión reducida, y luego se adicionó acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (2 x 40 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada a presión reducida para producir el intermediario del título (8.44 g, (97 % de rendimiento)) como un líquido, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

(c) 1-(9,9-Dimetoxinonil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A un balón de fondo redondo, de tres cuellos y 50 mL, se le agregó piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (1 g, 3.38 mmol) y acetonitrilo (10 mL) para formar una suspensión. A esta suspensión se le agregó 9-bromo-1,1-dimetoxinonano (1.1g, 1.3 mmol) y trietilamina (0.57 g, 4.1 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 65°C por 6 h (la reacción se monitoreó mediante HPLC hasta que el material de partida es < 5 %). La mezcla de reacción fue entonces enfriada hasta temperatura ambiente, en cuyo tiempo la mezcla formó una suspensión espesa. Se adicionó agua (5 mL) y la mezcla fue filtrada para recolectar el sólido sobre frita común de limadura de vidrio. El sólido fue lavado con solución de acetonitrilo pre-

mezclada (10 mL) y agua (5 mL) y luego con otra solución pre-mezclada de acetonitrilo (10 mL) y agua (2 mL). El sólido resultante fue secado al aire para producir el intermediario del título (1.37 g, 84%, pureza > 96 % mediante LC, 1H NMR) como un sólid blanco.

(d) 1-(9-Oxononil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A un frasco de fondo redondo de 500 mL con un agitador magnético se le agregó 1-(9,9-dimetoxinonil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (7.7 g, 15.9 mmol) y luego acetonitrilo (70 mL) y ácido clorhídrido 1M acuoso (70 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h y luego se adicionó diclorometano (200 mL). Esta mezcla se agitó por 15 min. y luego las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada a presión reducida para producir el intermediario del título (6.8 g), que se usó en el siguiene paso sin purificación adicional.

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

A un frasco de fondo redondo de 300 mL se el agregó 5-[(*R*)-2-bencilamino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona (5 g, 9.73 mmol), diclorometano (100 mL) y ácido acético glacial (0.6 mL, 10 mmol). Esta mezcla fue enfriada hasta 0°C usando un baño de hielo, y se agregó 1-(9-oxononil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (4.6 g, 9.73 mmol) con agitación. Esta mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos y entonces se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (6. 15 g, 29 mmol) en posciones durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó de 0° 10°C por 2 horas y luego se agregó solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (50 mL) y esta mezcla se agitó por 15 minutos. Las capas fueron entonces separadas y la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso al 5% (50 mL), se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró a presión reducida para producir el intermediario del título (8.5 g, 80% de pureza mediante HPLC), que se usó sin purificación adicional.

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

A un frasco de fondo redondo de 200 mL se le agregó el intermediario del Paso E (8.5 g, 9 mmol), etanol (100 mL) y ácid oacético glacial (0. 54 mL, 18 mmol), y esta mezcla se agitó hasta que el sólido se disolvió. La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno por 5 min., y luego se adicionó paladio sobre carbón al 10% (1.7 g). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente mientras se burbujeó lentamente hidrógeno a través de la mezcla de reacción hasta que se observó una conversión >95% mediante HPLC (aproximadamente 8-9 h). La mezcla fue entonces filtrada a través de un tapón de Celita y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílica(15g silica/ 1g de crudo) usando 5% de MeOH en DCM/0.5% de NH_4OH (10 x 150 mL), 8% de MeOH en DCM/0.5% de NH_4OH (10 x150 mL) y 10% de MeOH en DCM/0.5% de NH_4OH (10 x 150 mL). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y el solvente fue removido a presión reducida mientras la temperatura se mantenía < 35°C para dal el intermediario del título (4.05 g, 97% de pureza).

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

A un frasco de fondo redondo de 200 mL se le agregó el intermediario del Paso F (4.05 g, 5.36 mmol) y diclorometano (80 mL), y la mezcla resultante se agitó hasta que el sólido se disolvió. Se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (2.6 mL, 16 mmol) y se continuó la agitación bajo nitrógeno por 18 a 20 h. Se añadió metanol (20 mL) y entonces se agregó lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), y la mezcla se agitó por 15 min. Las capas fueron entonces separadas y la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó ($MgSO_4$), filtró y concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (3. 5g, 98% de pureza mediante HPLC) como un sólido amarillo.

Ejemplo 3B

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster de la sal del ácido naftalen-1,5-disulfónico

Se disolvió 1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (1.0 g, 1.56 mmol, base libre) en metanol (10 mL; bajo contenido de agua). Se agregó una solución de ácido naftalen-1,5-disulfónico (0.45 g, 1.56 mmol) en metanol (5 mL; bajo contenido de agua), y la mezcla de reacción se agitó a 30°C por dos horas, y luego a temperatura ambiente durante la noche (18 h). La suspensión espesa resultante fue filtrada y la torta filtrada fue lavada con metanol (5 mL) y luego secada para dar el compuesto del título (1.16 g, 80% de rendimiento) como un sólido cristalino color hueso.

Preparación 16

N-{2-benciloxi-5-[(*R*)-2-bromo-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)etil]fenil}-formamida

Se disolvió (*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 solución se agitó bajo atmósfera de nitrógeno 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 reacción se agitó por un adicional de 20 h. La mezcla de reacción fue entonces diluida con una mezcla de acetato de isopropilo (53 mL) y hexanos (27 mL) y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica 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 orgánica fue secada sobre sulfato de sodio. Se agregaron gel de sílice (23.6 g) y hexanos (27 mL) y la suspensión se agitó por 10 min. Los sólidos fueron removidos mediante filtración y el filtrado fue concentrado al vacío. El residuo fue cristalizado de hexanos (45 mL) para producir 8.85 g (19 mmol, 68 %) del compuesto del título como un sólido. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{22}H_{30}NO_3SiBr$ 464.1; encontrado 464.2.

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 B1; o R. Hett et al., *Organic Process Research and Development*, 1998, 2: 96-99; o usando los procedimientos similares a los descritos en Hong et al., *Tetrahedron Lett.*, 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-formilaminofenil)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 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 adicionó el producto de la Preparación 11, (564 mg, 1.29 mmol) y bicarbonato de sodio (272 mg, 3.24 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 24 h. La mezcla de reacción se dejó entonces enfriar. Luego se agregó agua (2 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 2 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con ácido clorhídrico 1M (2 x 1 mL), secados (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash (5-10% metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título (360 mg, 0.44 mmol,41% de rendimiento). HPLC (10-70) R_t = 4.96; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{49}H_{68}N_4O_5$ 821.51; encontrado 821.9.

Preparación 18

1-{9-[(R)-2-(4-benciloxi-3-formilaminofenil)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución agitada del producto de la Preparación 17 (360 mg, 0.44 mmol) en tetrahidrofurano (2.2 mL) a temperatura ambiente se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (108 µL, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 24 h y luego se diluyó con diclorometano (5 mL), y se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 mL). La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue

removido a presión reducida. El compuesto del título crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC (10-70) Rt= 4.6; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{43}H_{54}N_4O_5$ 707.43; encontrado 707.8.

Ejemplo 4

1-{9-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, Ditrifluoroacetato

Se agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (124 mg) a una solución agitada del producto de la Preparación 18 (311 mg, 0.44 mmol) en etanol (4 mL), y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitación por 12 h, la mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita, lavada con metanol (2 mL), y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (41 mg). HPLC (10-70) R_t = 3.0; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{38}H_{48}N_4O_5$ 617.39; encontrado 617.5.

Ejemplo 5

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, Ditrifluoroacetato

Se agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón 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 reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 12 h, yluego se filtró a través de un tapón de Celita, se lavó con metanol (2 mL) y el solvente fue removido a presión reducida. El material crudo fue re-sometido a las condiciones anteriores para asegurar la reacción completa. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (6 mg). HPLC (10-70) R_t = 3.23; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{38}H_{50}N_4O_5$ 643.39; encontrado 643.7.

Preparación 19

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

Se agregó metil 3-bromopropionato (553 µL, 5.07 mmol) a una solución agitada del producto de la Preparación 8 (1.00 g, 3.38 mmol) y DIPEA (1.76 mL, 10.1 mmol) en acetonitrilo (34 mL) a 50°C, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. El solvente fue entonces removido a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (30 mL). La solución resultante fue lavada con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), secada (sulfato de magnesio), y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (5-10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (905 mg, 70%).

Preparación 20

Ácido 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 litio (171 mg, 7.11 mmol) en 50% de THF/H_2O (24 mL) se calentó a 30°C durante la noche, y luego se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y se liofilizó para dar el compuesto del título (~100% de rendimiento, también contiene sales de LiCl).

Preparación 21

***Ter*-butil éster del ácido {5-[(*R*)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihyiroquinolin-5-il)-2-(*ter*-butildimetil-silaniloxi)etilamino]pentil}carbámico**

El producto de la Preparación 13 (600 mg, 1.23 mmol) y *N*-*ter*-butoxicarbonil-1,5-diaminopentano (622 mg, 3.07 mmol) se disolvieron en dimetil sulfóxido (1.23 mL) y se calentaron a 105°C por 6 h. La mezcla de reacción fue entonces enfriada y diluida con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 mL). La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de

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

Preparación 22

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

Una solución del producto de la Preparación 21 (800 mg, 1.31 mmol) en ácido trifluoroacético/diclorometano (25%, 12 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente fue entonces removido a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en diclorometano (15 mL), y se lavó con hidróxido de sodio 1N (8 mL). La fase orgánica se separó, secó (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (509 mg, 81% de rendimiento durante dos 2 pasos).

Preparación 23

1-{2-{5-[(*R*)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Al producto de la Preparación 20 (417 mg, 1.13 mmol) y HATU (430 mg, 1.13 mmol) se le agregó el producto de la Preparación 22 (458 mg, 0.90 mmol) en DMF (1.8 mL), seguido de DIPEA (204 µL, 1.17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C por 12 h, y luego el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano (10 mL). La solución resultante fue lavada con solución 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 cromatografía de columna (5-10% de metanol/diclorometano y 0.5% NH_4OH) para dar el compuesto del título (240 mg, 31 % de rendimiento).

Preparación 24

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 23 (240 mg, 0.28 mmol) en diclorometano (2.8 mL) se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (91 µL, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h, y luego se diluyó con diclorometano (10 mL). La solución resultante fue entonces lavada con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL), y luego la fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (209 mg, 100% de rendimiento).

Ejemplo 6

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 24 (209 mg, 0.28 mmol) en etanol (2.8 mL) se le agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (81 mg), y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (58 mg). HPLC (10-70) R_t = 2.30; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{37}H_{45}N_5O_8$ 656.34; encontrado 656.6; $[\alpha]^{20}_D$= -6.5 (c= 1.0 mg/mL, agua).

Ejemplo 6A

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

Alternativamente, el compuesto del título se puede preparar de la siguiente manera:

(a) 5-Cloropentanal

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

nitrógeno, se le agregó 5-cloropentanol (53 g, 0.433 mol) y diclorometano (300 mL). Esta mezcla se enfrió hasta 5°C y se adicionó una solución de bicarbonato de sodio (5 g, 0.059 mol) y bromuro de potasio (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 agregó por gotas una solución de lejía de 10 a 13% (275 mL) a través del embudo de adición a una velocidad tal que la temperatura se mantenía a aproximadamente 8°C (+/-2°C) con un baño enfriado con hielo (durante aproximadamente 45 min.). Después que la adición de lejía estaba completa, la mezcla se agitó por 30 min. mientras la temperatura se mantenía a aproximadamente 5°C. Se añadió una solución de bisulfito de sodio (4 g) en agua (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Las capas de la mezcla fuem 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 ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para producir el compuesto del título (53 g). El producto fue destilado a 65°C/8 torr (1066.4 Pa) para producir el compuesto del título (31.16 g) como un sólido naranja (pureza GC fue de 70 a 80 %).

El producto fue purificado adicionalmente mediante la adición del material crudo (4 g) a una mezcla de etanol (920 mL), acetato de etilo (12 mL) y agua (4 mL). Se agregó bisulfito de sodio (4g), y la mezcla se calentó a reflujo por 4 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agitó por 14 h a temperatura ambiente para formar una suspensión muy espesa. Los sólidos fueron filtrados en un filtro de frita común, 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 agregó hidróxido de sodio acuoso 1N (45 mL) con agitación vigorosa. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorousamente hasta que todos los sólidos se habían disuelto (aproximadamente 15 min) y luego las capas fuem separadas. La capa acuosa se extrajo con MTBE (20 mL) y las capas de MTBE combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas para producir 3.46 g del compuesto del título como un líquido incoloro (pureza GC > 90 %).

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

A un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 1 L se le agregó el producto de la Preparación 28 (48.4 g, 94 mmol), diclorometano (400 mL) y ácido acético glacial (11.3 mL). Esta mezcla se agitó a 0°C (baño de hielo) y se adicionó el producto del paso (a) (12.5 g, 103.6 mmol) y se continuó la agitación por 15 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (59.8 g, 282 mmol) en porciones durante un período de 15 min., y la mezcla resultante se agitó de 0°C a 10°C por 2 h. Se añadió entonces solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (200 mL) lentamente (evolución de gas) y se continuó la agitación por 15 min. El pH de la solución se ajustó luego con carbonato de sodio sólido hasta un pH de aproximadamente 9, y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con solución de cloruro de sodio al 5% acuoso (200 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada a presión reducida para producir el compuesto del título (53 g).

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

A una solución agitada del producto del paso (b) (26.5 g, 42.8 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (175 mL) se le agregó diformilamida de sodio (6.1 g, 64.2 mmol) y yoduro de sodio (2.13 g, 14.3 mmol). El frasco de reacción fue limpiado con nitrógeno 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 agitó por 10 min. y entonces las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (300 mL), solución de salmuera al 50% (300 mL), agua (300 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas para producir el compuesto del título (23.3 g).

(d) 5-[(*R*)-2-[(5-aminopentil)bencilamino]-1-(*ter*-butildimetilsililoxi)etil]-8-benciloxi-1H-quinolin-2-ona

A una solución agitada del producto del paso (c) (10.5 g, 16 mmol) en metanol (75 mL) se le agregó ácido *p*-toluensulfónico (7.42 g. 39 mmol). La

mezcla resultante se calentó a 40°C por 15 h y luego se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Se agregó metanol (70 mL) y la mezcla se calentó a 50°C por 2 h, y luego se concentró a presión reducida. Se adicionaron agua (100 mL), metanol (50 mL) y MTBE (100 mL) y esta mezcla se agitó por 15 min y entonces las capas fueron separadas. A la capa acuosa se le agregó hidróxido de sodio acuoso 1N (45 mL) y MTBE (100 mL), y esta mezcla se agitó por 15 min. Las capas fueron entonces separadas, y la capa acuosa se extrajo con MTBE (100 mL). Las capas de MTBE combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (7.3 g). Este material contenía aproximadamente 13% (por HPLC) del compuesto des-*ter*-butildimetilsililo correspondiente.

(e) Ácido 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 agregó ácido acrilóico (15.05 mL, 100 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C bajo reflujo por 18 h y luego el solvente fue removido. Se adicionó metanol (600 mL) y esta mezcla se calentó a 75°C por 2 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente para formar una suspensión espesa. El sólido fue recolectado mediante filtración, lavado con metanol (50 mL) y secado al aire para producir el compuesto del título (61g, >96% de pureza) como un polvo blanco.

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

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 sólido se disolvió completamente y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó el producto del paso (d) (6 g, 10 mmol) y diisopropiletilamina (3.5 mL), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió PyBOP (6.25 g, 12 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de reacción fuen entonces vertida en agua fría (500 mL) con agitación, y el pH de la mezcla resultante se ajustó hasta aproximadamente 2 usando ácido clorhídrico acuoso 1M. Esta mezcla se

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

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

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

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

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

Se agregó bencilcloroformato (19 g, 111.1 mmol) en THF (20 mL) gota a gota durante 15 min a una solución 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 reacción se agitó a 0°C por 12 h y luego se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso (200 mL) y se secó (carbonato de potasio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (22.5 g, 97% de rendimiento).

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

Se agregaron DMSO (71 mL, 1 mol) y DIPEA (87.1 mL, 0.5 mol) a una solución agitada del producto del paso (a) (20.9 g, 0.1 mol) en diclorometano (200 mL) a –10°C. La mezcla de reacción se agitó a –10°C por 15 min y luego se agregó complejo piridina trióxido de azufre (79.6 g, 0.5 mol), y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de ácido clorhídrico 1M (200 mL). La capa orgánica 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 presión reducida para dar el compuesto del título (20.7 g, ~100% de rendimiento).

Preparación 26

1-[2-(metilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución agitada del producto de la Preparación 25 (20.7 g, 100 mmol) y el producto de la Preparación 8 (25 g, 84.7 mmol) en MeOH (200 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (21.2 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 12 h a temperatura ambiente y luego fue neutralizada con ácido clorhídrico 2M, y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo se disolvió 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 presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (50-90% de EtOAc/hexanos) para dar 1-[2-(benciloxicarbonil-metilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico como un aceite.

El aceite se disolvió en metanol (100 mL) y se agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (5 g). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (30 psi) por 12 h y luego se filtró a través de Celita, que fue lavada con metanol, y el solvente fue evaporado para dar el compuesto del título (13.2 g, 44% del rendimiento).

Preparación 27

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

Se agregó cloruro de 6-bromohexanoilo (3.23 mL, 21.1 mmol) a una solución agitada del producto de la Preparación 26 (6.2 g, 17.6 mmol) y DIPEA (6.13 mL, 35.2 mmol) en dicloroetano (170 mL). La mezcla de reacción se agitó por 1 hora y luego se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con solución 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 presión reducida para dar el compuesto del título (6. 6 g, 73% de rendimiento).

Preparación 28

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

Una solución agitada del producto de la Preparación 13 (1.00 g, 2.05 mmol) y bencilamina (493 µL, 4.51 mmol) en DMSO (1. 7 mL) se calentó a 105°C por 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y fue entonces diluida con EtOAc (10 mL) y la capa orgánica fue lavada con colución de cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) e hidróxido de sodio 1N (5 mL), secada ($MgSO_4$) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (700 mg, 67%). MS *m/z*: [M+H+] calc para $C_{31}H_{38}N_2O_3Si$ 515.27; encontrado 515.5.

Preparación 29

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 28 (807 mg, 1.57 mmol) y DIPEA (819 µL, 4.7 mmol) en acetonitrilo (3.14 mL) se le agregó el producto de la Preparación 27 (995 mg, 1.88 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C por 24 h. El solvente fue removido a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y luego se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL), se secó (sulfato de magnesio), y el solvente fue removido a presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (4-6% de MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (452 mg, 30% de rendimiento).

Preparación 30

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 29 (452 mg, 0.47 mmol) en diclorometano (4.7 mL) se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (116 µL, 0.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h. y luego se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase orgánica fue entonces secada ($MgSO_4$) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (100% de rendimiento).

Ejemplo 7

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 30 (400 mg, 0.47 mmol) en etanol (4.7 mL) se le agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (160 mg), y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (73 mg). HPLC (10-70) R_t = 2.33; MS *m/z*: $[M+H^+]$ calc para $C_{38}H_{47}N_5O_6$ 670.36; encontrado 670. $[\alpha]^{20}_D$ = -9.4 (*c* = 1.0mg/mL, agua).

Preparación 31

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

A una solución agitada de 4-(*N-ter*-butoxicarbonilaminometil)anilina (756 mg, 3.4 mmol), el producto de la Preparación 20 (1.5 g, 4.08 mmol) y HATU (1.55 g, 4.08 mmol) en DMF (6.8 mL) se le agregó DIPEA (770 µL, 4.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche y luego el solvente fue removido a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica fue entonces secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (5-10% de MeOH/DCM) para dar un sólido, que se disolvió en TFA/DCM (25%, 30 mL) y se agitó a

temperatura ambiente por 2 h. El solvent fue entonces removido a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1N (15 mL). La fase orgánica fue separada, secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (1.5 g, 94% durante 2 pasos).

Preparación 32

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 31 (489 mg, 1.04 mmol), el producto de la Preparación 13 (610 mg, 1.25 mmol), bicarbonato 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 reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase orgánica fue secada ($MgSO_4$) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash (10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido (687 mg, 77% de rendimiento).

Preparación 33

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 32 (687 mg, 0.8 mmol) en diclorometano (8 mL) se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (261 µL, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h y luego se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica fue entonces secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (500 mg, 81% de rendimiento).

Ejempl 8

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxl-2-(8-hidroxl-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, Ditrifluoroacetato

A una solución agitada del producto de la Preparación 33 (500 mg, 0.65 mmol) en etanol (6.5 mL) se le agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (200 mg), y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (81 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) R_t = 2.41; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{39}H_{41}N_5O_6$ 676.32; encontrado 676.5.

Preparación 34

1-(2-*ter*-butoxicarbonilaminoetil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución agitada del producto de la Preparación 8 (2.00 g, 6.76 mmol) y DIPEA (3.54 mL, 20.3 mmol) en acetonitrilo (67.6 mL) a 50°C se le agregó bromuro de 2-*ter*-butoxicarbonilaminoetil (1.82 g, 8.11 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. El solvente fue entonces removido a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (60 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL). La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (5 % de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido (2.32 g, 78% de rendimiento).

Preparación 35

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

El producto de la Preparación 34 se disolvió en TFA/DCM (25%, 52 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El solvent fue entonces removido a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1N (15 mL). La fase orgánica fue

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

Preparación 36

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 35 (339 mg, 1 mmol), ácido 4-(*ter*-butoxicarbonilaminometil)benzóico (301 mg, 1.2 mmol) y HATU (456 mg, 1.2 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó DIPEA (226 µL, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego el solvente fue removido a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo se disolvió en TFA/DCM (25%, 10 mL) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El solvente fue removido a presión reducida y el residuo crudo se disolvió en diclorometano (15 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1N (5 mL). La fase orgánica fue separada, secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para producir el compuesto del título (472mg, ~100% durante 2 pasos).

Preparación 37

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

Una solución del producto de la Preparación 36 (520 mg, 1.1 mmol), el producto de la Preparación 13 (634 mg, 1.3 mmol), bicarbonato de sodio (277 mg, 3.3 mmol) y yoduro de sodio (215 mg, 1.43 mmol) en THF (0.55 mL) se calentó a 80°C por 12 h. La mezcla de reacción fue entonces diluida con diclorometano (10 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase orgánica fue luego secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash (5-10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido (316 mg, 33% de rendimiento).

Preparación 38

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 37 (316 mg, 0.36 mmol) en diclorometano (3.6 mL) se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (117 µL, 0.72mmol). La mezcla de reacción se agitó 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 orgánica fue secada ($MgSO_4$) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó directamente en el siguiente paso (100% de rendimiento).

Ejemplo 9

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 38 (275 mg, 0.36 mmol) en etanol (3.6 mL) se le agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (275 mg), y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (6 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) R_t = 2.26; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{39}H_{41}N_5O_6$ 676.32; encontrado 676.5.

Preparación 39

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

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

mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad y luego se agregó diclorometano (10 mL). Se añadió ácido trifluoroacético a esta mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, tiempo al cual el análisi de MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla fue entonces concentrada hasta la mitad de su volumen y se adicionó hidróxido de sodio 1N a la solución hasta que el pH se ajustó a 14. La capa orgánica fue lavada con salmuera, luego secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue concentrado para dar 1.6 g del compuesto del título como un sólido. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{20}H_{25}N_3O_2$ 340.2; encontrado 340.

Preparación 40

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

Se agregó *N*-*ter*-butoxicarbonil-1,5-diaminopentano (1.04 g, 5.12 mmol) a una solución del producto de la Preparación 13 (1.00 g, 2.05 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2 mL). La solución se agitó a 75°C por 12 horas, tiempo al cual el análisi de LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue entonces concentrada al vacío hasta sequedad. Se le agregó diclorometano (2 mL) al residuo y luego se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas, tiempo al cabo cual el análisis de MS mostró que la reacción estaba completa. La solución fue concentrada hasta la mitad de su volumen, y se agregó hidróxido de sodio 1N hasta que el pH se ajustó a 14. La capa orgánica fue recolectada, lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y luego concentrada para producir 782 mg del compuesto del título como un aceite. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{29}H_{43}N_3O_3Si$ 510.8; encontrado 510.

Preparación 41

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

Se agregó diimidazol carbonilo (127 mg, 0.78 mmol) a una solución del producto de la Preparación 39 (266 mg, 0.78 mmol) en dimetil formamida

(4 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Después 3 horas, se añadió el producto de la Preparación 40 (399 mg, 0.78 mmol) a la mezcla de reacción y esta mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente, tiempo el cual el análisis de LCMS determinó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado (5 mL) y luego salmuera (5 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y luego concentrada para producir 597 mg del compuesto del título como un sólido que se usó sin purificación adicional. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{50}H_{68}N_6O_6Si$ 875.5; encontrado 875.

Preparación 42

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

Se agregó trihidrofluoruro de trietilomina (0.16 mL, 1.02 mmol) a una solución del producto de la Preparación 41 (597 mg, 0.68 mmol) en tetrahidrofurano (3.4 mL), y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por aproximadamente 12 horas, tiempo al cual se determinó que la reacción estaba completa mediante el análisis de MS. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y esta mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1N (5 mL), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró para dar 417 mg del compuesto del título como un sólido. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{44}H_{51}N_6O_6$ 760.4; encontrado 760.

Ejemplo 10

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

Una solución del producto de la Preparación 42 (417 mg, 0.55 mmol) en etanol (3 mL) se purgó con nitrógeno por aproximadamente 10 minutos. Se agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (200 mg) y la solución se enriqueció de nuevo con nitrógeno por aproximadamente 10 minutos. El frasco fue vertido al vacío y luego llenado con nitrógeno tres

veces y entonces se colocó un balón lleno de hidrógeno sobre el frasco. La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno por 12 horas, tiempo al cual se determinó que la reacción estaba completa, mediante el análisis de MS. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el filtrado orgánico fue concentrato y purificado mediante HPLC (10-35% por 60 minutos) para dar 146 mg del compuesto del título como un polvo. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{37}H_{48}N_8O_6$ 671.4; encontrado 670. HPLC (10-70) R_t = 2.6 minutos.

Ejemplo 11

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

Usando el método 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 Preparación 39, se preparó el compuesto del título. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{38}H_{48}N_6O_6$ 685.4; encontrado 684. HPLC (10 70) R_t = 2.6 minutos.

Preparación 43

6-(2-Bromo-(*R*)-1-*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). Después de agitación por 18 horas, se adicionó hidróxido de sodio acuoso 1.0 M hasta que la fase acuosa era básica. Se adicionó dietil éter (1.5 L) a la suspensión y la fase orgánica fue decantada en un embudo de separación. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite.

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

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

un embudo de goteo. Después 30 minutos, se añadió *N*-metil-*N*-metoxi acetamida (71 g, 0.69 mol, disponible de TCI). Después 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con agua, se diluyó con 2.0 L de amortiguador de fosfato 1.0 M acuoso (pH = 7.0) y se extrajo una vez con dietil éter. La fase de dietil éter se lavó una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró a presión reducida para dar un aceite naranja claro. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de acetato de etilo, se diluyó con hexanos, y para dar el compuesto del título como un sólido 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). Después de 1 hora, se agregó trimetilsilil cloruro (15.8 mL, 0.124 mol). Después de otros 30 minutos, se agregó bromo (5.82 mL, 0.113 mol). Después de 10 minutos, la reacción fue extinguida diluyendo la mezcla de reacción con dietil éter y vertiendola en 500 mL de Na_2SO_3 acuoso al 5% premezclado con 500 mL de $NaHCO_3$ acuoso al 5%. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite que se solidificó 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 agregó el catalizador sólido de la Preparación 13, paso (c)(1) (0.97 g, 3.5 mmol). La solución fue enfriada hasta entre –20°C –10°C, se agregó BH_3-THF (35 mL, 35 mmol) diluido con 50 mL de THF gota a gota mediante un embudo de goteo. Después que la adición estaba completa, la mezcla de reacción se dejó tibiar hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción fue extinguida mediante la adición lenta de 50 mL de metanol y luego se concentró hasta un aceite espeso. El aceite fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexanos 1:2. Las fracciones fueron combinadas y concentradas para dar el compuesto del título como un sólido color hueso.

(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 agregó cloruro de *ter*-butildimetilsililo (5.78 g,38. 3mmol). La mezcla de reacción se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción fue entonces dividida entre 200 mL de cloruro de sodio saturado y 200 mL de dietil éter. La capa acuosa se extrajo con 200 mL de dietil éter. Las capas orgánicas fueron entonces combinadas, lavadas con cloruro de sodio saturado (3x100 mL), secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas. El producto fue purificado mediante cromatografía de silica gel, eluyendo con hexanos seguido de acetato de etilo al 5% en hexanes. Las fracciones deseadas fuem combinadas y concentradas para dar el compuesto del título como un aceite.

Preparación 44

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

El producto de la Preparación 43 (802 mg, 2.00 mmol) y yoduro 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 Preparación 11 (675 mg, 1.54 mmol) y bicarbonato de sodio (388 mg, 4.62 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 24 h. La mezcla de reacción fue entonces enfriada y se agregó agua (2 mL). La mezcla fue luego extraida con diclorometano (2 x 2 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash (5-10% de metanol/diclorometano) para dar el compuesto del título como un sólido (798 mg, 1.05 mmol, 60% de rendimiento). MS *m/z*: $[M+H^+]$ calc para $C_{45}H_{67}N_3O_5Si$ 758. 5; encontrado 758.6.

Preparación 45

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

Se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (342 µL, 2.10 mmol) a una solución agitada del producto de la Preparación 44 (798 mg, 1.05 mmol) en diclorometano (10.5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 24 h y luego fue diluida con diclorometano (20 mL) y lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El compuesto crudo del título se aisló como un aceite (659 mg, 1.02 mmol), que se usó en el siguiente paso sin purificaciónadicional. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{39}H_{53}N_3O_5$ 644.4; encontrado 644.8.

Ejemplo 12

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

Se agregó ácido trifluoroacético (2.80 mL) a una solución agitada del producto de la Preparación 45 (600 mg, 0.93 mmol) en THF/H_2O (14 mL, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y disuleta en 20% de MeCN/H_2O, luego purificada mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (200 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) R_t = 2.76; MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{36}H_{49}N_3O_5$ 604.4; encontrado 604.8.

Preparación 46

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

Se agregó *N*-Bencilamina (0.903 ml, 8.30 mmol) a una solución del producto de la Preparación 4 (2.40 g, 5.52 mmol) en metanol (25 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.75 g, 8.30 mmol) a la mezcla de reacción. El progreso de la reacción se siguió mediante el análisis de HPLC. Después de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se enfrió rápidamente

con agua (5 mL) y luego se concentró a la mitad de su volumen al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1N (2 x 10 mL) y luego con salmuera (5 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para producir el compuesto del título.

Preparación 47

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

(a) Metil éster del ácido 2-benciloxi-5-acetilbenzóico

Se disolvió metil 5-acetilsalicilato (100 g, 0.515 mol) en acetonitrilo (1 L) en un frasco de 2 L bajo condiciones de reflujo y una atmósfera de nitrógeno. Se agregó carbonato de potasio (213.5 g, 1.545 mol) por porciones durante 15 min. Se añadió bromuro de bencilo (67.4 mL, 0.566 mol) usando un embudo de goteo durante 15 min. La reacción fue calentada hasta 85°C por 9 h, y luego fue filtrada y enjuagada con acetonitrilo (100 mL). La solución fue concentrada hasta aproximadamente 300 mL de volumen a presión reducida y se dividio entre agua (1 L) y acetato de etilo (1 L). La capa orgánica 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 orgánica fue concentrada para dar metil éster del ácido 2-benciloxi-5-acetilbenzóico como n sólid (100% de rendimiento).

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

El producto del paso (a) (10.0 g, 35.2 mmol) se disolvió en cloroformo (250 mL) en un frasco de 500 mL bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó bromo (1.63 mL, 31.7 mmol) disuelto en cloroformo (50 mL) usando un embudo de goteo durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó por 2.5 h y luego se concentró para dar un sólido. El sólido se disolvió en tolueno (150 mL) con un poco de calor moderado, seguido por la adición de etil éter (150 mL) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino (55% de rendimiento).

Preparación 48

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

Se agregó el producto de la Preparación 47 (371 mg, 1.00 mmol) a una solución del producto de la Preparación 46 (448 mg, 0.85 mmol) en sulfóxido de dimetilo (4.5 mL) seguido de la adición de carbonato de potasio (234 mg, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C por 6 h, tiempo al cual no se observó más el producto de la Preparación 46 mediante el análisis de HPLC. La mezcla de reacción fue enfirada hasta temperatura ambiente, y fue fiiltrada, y luego diluida con etanol (4 mL). Se añadió borohidruro de sodio (63 mg, 1.7 mmol) a la mezcla de reacción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de amonio 0.5 M (5 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y luego con salmuera (5 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice(3% de metanol en cloroformo) para dar el compuesto del título.

Preparación 49

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

Una solución del producto de la Preparación 48 (163 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano (1.00 mL) se enfrió hasta 0°C. Se agregó por gotas hidruro de litio aluminio (1.0 M en THF; 0.50 mL, 0.50 mmol) a la mezcla. Después de 1 h, la mezcla de reacción fue neutralizada con agua (1 mL) y diluida con acetato de etilo (2 mL). La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, y los extractos orgánicos fueron combinados y concentrados para dar el compuesto del título.

Ejemplo 13

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

Una solución del producto de la Preparación 49 (130 mg, 0.16 mmol) en isopropanol (0.80 ml) se enriqueció con nitrógeno por diez minutos y luego se agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado (60 mg). El frasco de reacción fue purgado con nitrógeno y luego un balón lleno de hidrógeno fue pegado al frasco, y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 72 h, la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada, y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa. La sal del ácido ditrifluoroacético del compuesto del título se disolvió en ácido clorhídrico 1N (5 mL) y se liofilizó para producir el compuesto del título como su sal de clorhidrato.

Preparación 50

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

Una solución agitada del producto de la Preparación 13 (1.46 g, 3 mmol) y 1,3-ciclohexanobis(metilamina) (426 mg, 3 mmol) en DMSO (3 mL) se calentó a 100°C por 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y fue entonces diluida con diclorometano (20 mL), y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía flash (10% de MeOH/DCM y 0.5% de NH_4OH) para dar el compuesto del título como un sólido (775 mg, 50% de rendimiento). MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{32}H_{47}N_3O_3Si$ 550.3; encontrado 550.6.

Preparación 51

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 50 (552 mg, 1. 01 mmol), el producto de la Preparación 20 (309 mg, 0.84 mmol) y HATU (384 mg, 1.01 mmol) en DMF (1.68 mL) se le agregó DIPEA (190 µL, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche y luego el solvente fue removido a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (5-10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido (267 mg, 36% de rendimiento). LCMS (10-70) Rt= 5.04. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{53}H_{69}N_5O_6Si$ 900.5; encontrado 900.6.

Preparación 52

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 51 (267 mg, 0.30 mmol) en diclorometano (3 mL) se el agregó trihidrofluoruro de trietilamina (98 µL, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h y luego fue diluida con diclorometano (10 mL) y lavada con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (236 mg, 100% de rendimiento). MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{47}H_{55}N_5O_6$ 786.4; encontrado 786.5.

Ejemplo 14

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

Se agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado) (120 mg) a una solución agitada del producto de la Preparación 52 (236 mg, 0.30 mmol) en etanol (3 mL). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue

entonces filtrada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo curdo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (27 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) R_t = 2.76. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{40}H_{49}N_5O_6$ 696.4; encontrado 696.6.

Preparación 53

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 39 (318 mg, 0.94 mmol), ácido (1*R*,3*S*)-3-*ter*-butoxicarbonilaminociclopentanocarboxílico (258 mg, 1.1 mmol) y HATU (428 mg, 1.1 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó DIPEA (245 µL, 1.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego el solvente fue removido a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (5-10% de MeOH/DCM) y luego se disolvió en una mezcla de ácido trifluoroacético/DCM (1 mL/5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1h. El solvente fue removido a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1M (10 mL), se secó (sulfato de magnesio) y el solvente se redujo para dar el compuesto del título (167 mg, 39% de rendimiento).

Preparación 54

1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

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

solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (5-10% de MeOH/DCM) para producir el compuesto del título (343 mg, 100% de rendimiento). LCMS (10-70) R_t = 4.97. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{50}H_{63}N_5O_6Si$ 858.5; encontrado 858.8.

Preparación 55

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 54 (343 mg, 0.4 mmol) en THF (2 mL) se le agregó trihidrofluoruro de trietilamina (130 µL, 0.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h y luego se diluyó con EtOAc (10 mL). La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) y luego la fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (298 mg, 100% de rendimiento). HPLC (10-70) R_t = 2.8. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{44}H_{49}N_5O_6$ 744.4; encontrado 744.4.

Ejemplo 15

1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, Ditrifluoroacetato

A una solución agitada del producto de la Preparación 55 (236 mg, 0.40 mmol) en etanol (3 mL) se le agregó paladio (10 %p (base seca) sobre carbón activado (120 mg). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvent fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (3 mg, sal de TFA 2). HPLC (5-75) Rt= 2.18. MS *m/z*: [M+H$^+$] calc para $C_{37}H_{45}N_5O_6$ 656.3; encontrado 656.2.

Preparación 56

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

Una solución 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 agitó a temperatura ambiente por 4 h, tiempo el cual se determinó que la reacción estaba completa, mediante LCMS. La mezcla de reacción fue entonces lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL) y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y el solvente fue removido a presión reducida. El sólido naranja resultante fue recristalizado de acetato de etilo para dar el intermediario del título como un sólid blanco (~100% de rendimiento).

Preparación 57

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 56 (1.54 g, 6.0 mmol) en una mezcla de dietil éter (35 mL) e hidróxido de sodio 1 M (35 mL) se le agregó por gotas cloruro de acriloilo (687 µL, 8.45 mmol). Después de 1 h, la capa orgánica fue separada, secada (Na_2SO_4), y el solvente fue removido a presión reducida para dar el intermediario del título como un sólido blanco (1.8 g, 96% de rendimiento).

Preparación 58

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

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

Preparación 59

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

Una solución del producto de la Preparación 58 (2.00 g, 3.3 mmol) se agitó en diclorometano (24 mL) y TFA (8 mL) por 1 h, y luego el solvente fue removido a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se disolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1 M (2 x 30 mL). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el intermediario del título como un sólido blanco oleoso (1.46 g, 88% de rendimiento).

Preparación 60

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(8-Benciloxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etilamin]metil}-2-clorofenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una solución agitada del producto de la Preparación 59 (1.41 g, 2.79 mmol) y el producto de la Preparación 13 (680 mg, 1.39 mmol) en DMSO (1.39 mL) se calentó a 90° C por 8 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/cloroformo (20 mL, 1/1) y la capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), secada (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna (5-10% de MeOH/DCM) para dar el intermediario del título como un sólido blanco (1.12 g, 88% de rendimiento). MS *m/z* $M+H^+$ = 914. 9.

Preparación 61

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 60 (1.12 g, 1.23 mmol) en diclorometano (12 mL) se le agregó $Et_3N.3HF$ (401 µL, 0.6mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h y luego se diluyó con diclorometano (10 mL). Esta mezcla se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso

saturado (5 mL) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el intermediario del título como un sólido blanco (959 mg, 100% de rendimiento). MS *m/z* $M+H^+$ =800. 5.

Ejemplo 16

1-[2-(2-Cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico Ditrifluoroacetato

A una solución agitada del producto de la Preparación 61 (959 mg, 1.2 mmol) en etanol (12 mL) se le agregó Pd/C (290 mg) y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el solvente removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (67 mg, sal de TFA 2). HPLC (10-70) R_t = 2.76; MS *m/z* $M+H^+$ = 710. 6.

Preparación 62

***(5-ter*-Butoxicarbonilaminopentil)amida del ácido 2-cloroetanosulfónico**

A una solución agitada de 5-(*ter*-butoxicarbonilamino)pentilamina (1.00 g, 4.94 mmol) y trietilamina (689 µL g, 4.94 mmol) en diclorometano (22 mL) a 0°C se le agregó cloruro de 2-cloro-1-etanosulfonilo (470 µL, 4.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente y luego se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (100% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación 63

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

Una solución del producto de la Preparación 8 (1. 33 g, 3.5 mmol) y el producto de la Preparación 62 (1.62 g, 4.94 mmol) en diclorometano y metanol (22 mL,1:1) se calentó a 60°C por 5 h. La mezcla de reacción se

dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica fue entonces secada (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante cromatografía de columna (5-10% de MeOH/DCM) para dar el intermediario del título como un sólido blanco (1.6 g, 55%). MS *m/z* $M+H^+$ = 589.6.

Preparación 64

1-[2-(5-Aminopentilsulfamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 63 (1.6 g, 2.72 mmol) se agitó en diclorometano (21 mL) y TFA (7 mL) por 1 h y luego el solvente fue removido a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se disolvió en diclorometano (30 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1 M (2 x 30 mL). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el solvente fue entonces removido a presión reducida para dar el intermediario del título como un sólido blanco (1.19 g, 90% de rendimiento).

Preparación 65

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

Una solución agitada del producto de la Preparación 64 (917 mg, 1.88 mmol) y el producto de la Preparación 13 (460 mg, 0.94 mmol) en DMSO (0.92 mL) se calentó a 90°C por 8 h y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/cloroformo (20 mL, 1/1) y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), se secó (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo resultante fue purificado mediante cromatografía de columna (3-6% de MeOH/DCM) para dar el intermediario del título como un sólido blanco (500 mg, 60% de rendimiento). MS *m/z* $M+H^+$ = 896.9.

Preparación 66

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

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 µL, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 10 h y se agregó diclorometano (10 mL). La mezcla resultante se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el intermediario del título como un sólid amarillo (437 mg, 100% de rendimiento. MS *m/z* $M+H^+$= 782.8.

Ejemplo 17

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

A una solución agitada del producto de la Preparación 66 (437 mg, 0.56 mmol) en etanol/metanol (5.6 mL,1/1) se le agregó Pd/C (131 mg), y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces filtrada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal del ácido ditrifluoroacético (71 mg). HPLC (10-70) Rt= 2.59; MS *m/z* $M+H^+$= 692.6.

Preparación 67

1-{2-[(4-Formilbencenosulfonil)metilamino]-etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución agitada del producto de la Preparación 26 (350 mg, 1 mmol) y trietilamina (167 µL, 1.2 mmol) en diclorometano (5 mL) se le agregó cloruro de 4-formilbencenosulfonilo (225 mg, 1.1mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción estaba completa mediante MS, y la mezcla de reacción fue entonces lavada con solución de bicarbonato de

sodio acuoso saturado (5 mL). La capa orgánica fue entonces secada (Na_2SO_4) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el intermediario del título (323 mg, 62% de rendimiento). MS *m/z* M+H$^+$= 522.4.

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

Se agitó una solución de 5-[(*R*)-2-amino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (293 mg, 0.74 mmol) y el producto de la Preparación 67 en diclorometano y metanol (6.2 mL, 1/1) a temperatura ambiente durante 1h y posteriormente se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (394 mg, 1.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h tiempo al cabo del cual se determinó que la reacción era completa por medio de MS. La mezcla de reacción posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se removió el solvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, el cual se utilizó 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-1,2-dihidroquinolin-5-il) etilamino]metil}bencenosulfonil)metilamino]etil}-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico ditrifluoroacetato

Una solución agitada del producto de la Preparación 68 (520 mg, 0.62 mmol) en ácido clorhídrico 1M (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) se calentó a 60 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se removió el solvente bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por medio de HPLC preparativa para dar el compuesto del título como la sal del ácido ditrifluoroacético (220 mg). HPLC (10-70) R_t = 2.77; MS *m/z* M+H$^+$ = 726.7.

Preparación 69
Clorhidrato de (3-aminometilfenil)metanol

(a) (3-*ter*-Butoxicarbonilmetilfenil)metanol

Se adicionó sulfuro de dimetil borano (2.05 mL, 21.6 mmol) a una solución de ácido 3-(*ter*-butoxicarbonilaminometil) 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 reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.71 g).

(b) Clorhidrato de (3-aminometilfenil)metanol

Se adicionó al producto del paso (a) (1.71 g, 7.2 mmol) una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (9 mL, 36 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente y el residuo se diluyó con dietil éter (50 mL) y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.09g).

Preparación 70

1-{2-[3-(3-hidroximetilbencil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una solución 0.2 M del producto de la Preparación 35 (760 mg, 2.24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida se adicionó gota a gota a una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (364 mg, 2.24 mmol) y diisopropiletilamina (0.31 mL, 2.24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (11 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron diisopropiletilamina (0.31 mL, 2.24 mmol) y el producto de la Preparación 69 (578 mg, 3.4 mmol) y esta mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró posteriormente hasta sequedad y el residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y esta solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.12 g). LCMS (2-90) R_t = 4.01 min.; MS *m/z* M+H = 503.5.

Preparación 71

1-{2-[3-(3-formilbencil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una solución del producto de la Preparación 70 (1.12 g, 2.23 mmol) en diclorometano (11.1 mL) se enfrió hasta 0 °C y se adicionaron diisopropiletilamina (1.17 mL, 6.70 mmol) y dimetil sulfóxido (0.949 mL, 13.4 mmol). Después de aproximadamente 10 minutos, se adicionó complejo de piridina trióxido de azufre (1.06 g, 6.70 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se extinguió posteriormente con agua (15 mL) y la capa orgánica se lavó con agua fría (3x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un rizo amarillo (609 mg). LCMS (2-90) R_t = 4.13 min; MS *m/z* M+H = 501.3.

Preparación 72

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

Se adicionó 5-[(*R*)-2-amino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (575 mg, 1.40 mmol) a una solución del producto de la Preparación 71 (609 mg, 1.2 mmol) y diisopropilamina (0.25 mL, 1.40 mmol) en diclorometano (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se adicionó posteriormente triacetoxiborohidruro de sodio (385 mg, 1.80 mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se extinguió posteriormente con ácido clorhídrico acuoso al 10% (5 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (1.1 g). HPLC (10-70) R_t = 3.55 min; MS *m/z* M+H=819. 7.

Ejemplo 19

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

Se adicionó trihidrofluoruro de trietilamina (2.4 mL, 13.6 mmol) a una solución del producto de la preparación 72 (1.1 g, 1.36 mmol) en diclorometano (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente bajo vacío hasta sequedad y el residuo se disolvió en un mezcla de agua y acetonitrilo 1:1 con TFA 0.1 % y esta mezcla se purificó por medio de HPLC (5-35 durante 60 min) para proporcionar el compuesto del título como la sal ditrifluoroacetato (296 mg, 99% pureza). MS *m/z* M+H = 705.6.

Preparación 73

1-[(*E*)-3- (4-nitrofenil)alil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la preparación 8 (2.96 g, 0.01 mol) y *p*-nitrocinamaldehído (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 agitó durante 2 h. La reacción se extinguió posteriormente con 10 mL de agua y esta mezcla se diluyó con diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla (3.8 g, 80% de rendimiento).

Preparación 74

1-[3-(4-aminofenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la preparación 73 (2.5 g, 5.4 mmol) se disolvió en 100 mL de etanol y la solución resultante se purgó con nitrógeno durante 30 min. Se adicionó posteriormente paladio sobre carbón (2. 5g ; 50% p/p agua; 10% Pd; 1.1 mmol Pd) mientras se desgasificó con nitrógeno. Esta mezcla se colocó posteriormente bajo hidrógeno (50 psi) hasta que no se consumió más hidrógeno (~30 minutos). La mezcla se purgó entonces con nitrógeno, se filtró a través de Celita y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y esta mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x),

salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2.08 g, 90% de rendimiento). MS *m/z* M+H = 430. 5.

Preparación 75

1-{3-[4-(4-{2-[(*R*)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)-2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etilamino]etil}fenilamino)-fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A un frasco de fondo redondo de 25 mL se adicionó el producto de la preparación 74 (400 mg, 0.8 mmol); 8-benciloxi-5-[(*R*)-2-[2-(4-bromofenil) etilamino]-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-1H-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 purgó con nitrógeno y posteriormente se adicionó tolueno seco, desgasificado (8 mL, 0.1 M) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 30 min. Se adicionó posteriormente ter-butóxido de sodio (382 mg, 4.0 mmol), y la temperatura se elevó hasta 95 °C durante 4 h, tiempo al cabo del cual la LCMS mostró el consumo completo del producto de la preparación 74 y un gran pico de producto (M+H = 956.7). La mezcla de reacción se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.5g), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 76

1-{3-[4-(4-{2-[(*R*)-2-(8-benciloxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)-2-hidroxietilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la preparación 75 se disolvió en diclorometano (10 mL) se adicionó y trihidrofluoruro de trietilamina (10 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se diluyó posteriormente con diclorometano y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2x), salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar 1.3 g del producto crudo. Este material se purificó por medio cromatografía de gel de sílice (DCM, incrementalmente hasta 50% metanol) para proporcionar el

compuesto del título (300 mg, aproximadamente 75% de pureza), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 20

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

El producto de la preparación 76 (300 mg) se disolvió en 10 mL de etanol y esta mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se adicionó paladio sobre carbón (10% Pd, 50% p/p agua, 0.2 eq. Pd) mientras se desgasificaba. La mezcla resultante se colocó entonces bajo 1 atm. de hidrógeno durante 2 h, tiempo al cabo del cual la reacción se completó mediante LCMS. La solución se purgó posteriormente con nitrógeno durante 15 min y entonces se filtró a través de Celita y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de HPLC prep para conseguir el compuesto del título como la sal ditrifluoroacetato (59 mg, > 95% de pureza). MS *m/z* M+H = 752.8.

Preparación 77

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

Se suspendieron el producto de la preparación 8 (500 mg, 1.69 mmol), 2,6-bis(bromometil)-1-fluorobenceno (476 mg, 1.69 mmol), piperidin-4-ilmetanol (195 mg, 1.69 mmol) y carbonato de potasio (466 mg, 3.37 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente y el residuo se disolvió en diclorometano/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (2 x), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material crudo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílica eluyendo con 3% metanol/cloroformo para dar el compuesto del título como una espuma blanca (282 mg). MS *m/z* M+H = 532.3.

Preparación 78

1-[2-fluoro-3-(4-formilpiperidin-1-ilmetil)bencil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 77 (282 mg, 0.53 mmol) se disolvió en diclorometano y a esta mezcla se adicionó diisopropiletilamina (280 µL, 1.6 mmol) y sulfóxido de dimetilo (115 µL, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -15 °C bajo nitrógeno y se adicionó complejo de piridina trióxido de azufre (255 mg, 1.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 40 min. La reacción se extinguió posteriormente con agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaH_2PO_4 acuoso (1M x 3), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una espuma (253 mg). MS *m/z* M+H = 530. 4.

Ejemplo 21

1-[2-fluoro-3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico ditrifluoroacetato

El producto de la Preparación 78 (253 mg, 0.48 mmol) se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol (6 mL) y a esta mezcla se adicionó acetato de 5-[(*R*)-2-amino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (228 mg, 0.58 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (317 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró posteriormente. El residuo se disolvió en una mezcla 2:3 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 6 N acuoso, y esta mezcla se calentó a 55 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró posteriormente y el residuo se disolvió en agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (1:1:0.005) y se purificó por medio de cromatografía en columna de fase reversa para producir el compuesto del título como un sólido blanco (175 mg). MS *m/z* M+H = 734.5.

Preparación 79

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

A una solución 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 adicionó 1,3 dibromopropano (31.0 mL, 316 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 12 horas y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo vacío. El aceite resultante se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice utilizando una mezcla de hexanos y acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del título (6.21 g) como un sólido blanco.

Preparación 80

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

A una solución del producto de la preparación 79 (1.11 g, 4.30 mmol) y diisopropiletilamina (0.90 mL, 5.10 mmol) en acetonitrilo (21.5 mL) se adicionó el producto de la preparación 8 (1.27 g, 4.30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó posteriormente con diclorometano (20 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 mL), cloruro de sodio saturado (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1.98 g, 85% de pureza). MS *m/z* M+H = 475.5.

Preparación 81

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

Una solución del producto de la preparación 80 (723 mg, 1.53 mmol) y diclorometano (75 mL) se enfrió hasta aproximadamente 5°C y se adicionaron diisopropiletilamina (798 mL, 4.58 mmol) y sulfóxido de dimetilo (649 mL, 9.15 mmol). Posteriormente se añadió piridina trióxido de azufre (728 mg, 4.58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó entonces con diclorometano (20 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (25 mL), cloruro de sodio saturado (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (604 mg). MS *m/z* M+H = 473. 4.

Preparación 82

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

El producto de la preparación 81 (604 mg, 1.28 mmol) se disolvió 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 añadió triacetoxiborohidruro de sodio (405 mg,1. 91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente hasta sequedad y el residuo se diluyó 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 magnesio y se concentró para dar el compuesto del título (704 mg). MS *m/z* M+H = 791. 8.

Ejemplo 22

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

Se adicionó trihidrofluoruro de trietilamina (1.5 mL, 8.87 mmol) a una solución del producto de la preparación 82 (702 mg, 0.89 mmol) en diclorometano (4.5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró posteriormente al vacío y se purificó por medio de HPLC (2-35 durante 90 min) para dar el compuesto del título (92 mg) como un polvo blanco. MS *m/z* M+H = 677.4.

Preparación 83

4-Yodofenilacetato de metilo

A una solución agitada de ácido 4-yodofenilacético (5.0 g, 19.1 mmol) en MeOH (200 mL) se adicionó ácido clorhídrico 4N en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y posteriormente se removió el solvente a presión reducida para dar el

compuesto del título (5. 17 g, 98% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 84

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

A una solución agitada del producto de la preparación 83 (4.5 g, 16.3 mmol) en dietilamina (100 mL) se adicionó but-3-in-1-ol (1.9 mL, 32.6 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (500 mg,1. 63 mmol) y CuI (154 mg, 0. 815 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. El solvente se removió posteriormente a presión reducida y el residuo se disolvió en dietil éter (200 mL) y esta solución se filtró para remover las sales. El solvente se removió posteriormente a presión reducida y el producto crudo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (60 % EtOAc/Hexano) para producir el intermediario del título (3.03 g, 91% de rendimiento).

Preparación 85

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

Una solución agitada del producto de la preparación 84 (2.8 g, 12.8 mmol) en metanol (50 mL) se enriqueció con nitrógeno y posteriormente se adicionó paladio sobre carbón 10% (400 mg, 20% wt/wt). El frasco de reacción se colocó posteriormente alternativamente bajo vacío y se enriqueció con hidrógeno por ciclos y se agitó posteriormente bajo hidrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se enriqueció con nitrógeno y entonces se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2.75 g, 97% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 86

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

(a) {4-[4-(toluen-4-sulfoniloxi)butil]fenil}acetato de metilo

A una solución agitada del producto de la preparación 85 (2.6 g, 12.5 mmol) en THF (100 mL) se adicionó DABCO (2.6 g, 25.0 mmol) y

posteriormente cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2.44 g, 13.75mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h y entonces el solvente se removió a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 mL). La capa orgánica se lavó posteriormente con agua (2 X 100 mL), ácido clorhídrico 1N (100 mL), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se removió a presión reducida para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional.

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

Al producto crudo de la etapa (a) se adicionó DMF (50 mL), diisopropiletilamina (3.0 mL, 17.3 mmol) y el producto de la preparación 8 (2.4 g, 8.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y posteriormente se removió el solvente a presión reducida para dar el compuesto del título (3.5 g, 86.3% rendimiento). MS *m/z* 501.6 (MH^+), R_f 4. 89 min (10-70% ACN:H_2O, HPLC fase reversa).

Preparación 87

1-{4-[4-(2-hidroxietil)fenil]butil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

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). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h y posteriormente se extinguió mediante adición lenta de metanol (hasta que cesó la evolución de gas). La mezcla se agitó posteriormente durante 30 min. y entonces se añadieron acetato de etilo (200 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1N (200 mL). La capa orgánica se separó y lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se removió a presión reducida para dar el compuesto del título (1.3 g, 69% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* 473.4 (MH^+), R_f 4. 53 min (10-70% ACN:H_2O, HPLC fase reversa).

Ejemplo 23

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

A una solución agitada del producto de la preparación 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 enfrió posteriormente hasta -10 °C y se adicionó piridina trióxido de azufre (842 mg, 5.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y posteriormente se extinguió mediante la adición de agua (100 mL). Esta mezcla se agitó durante 10 min y entonces la capa orgánica se removió y se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y posteriormente se filtró.

Al filtrado se le adicionó metanol (25 mL), acetato de 5-[(*R*)-2-amino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona (419 mg, 1.06 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (488 mg, 2.12 mmol). Esta mezcla se agitó durante 16 h y posteriormente se condensó y, a la mezcla resultante, se adicionó una mezcla 1:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico acuoso 4N (20 mL). Esta mezcla se calentó a 50 °C durante 17 h y posteriormente se removió el solvente a presión reducida. Al residuo se adicionó una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (8.0 mL) y la mezcla se cromatografió sobre gel de sílice de fase reversa (gradiente de elución, 10-50%ACN/H_2O) para producir el compuesto del título (67 mg, 7% de rendimiento durante 3 etapas). MS *m/z* (MH^+) 675.5; R_f 3.07 (10-70% ACN:H_2O, HPLC fase reversa).

Preparación 88

3-[5-(2-Etoxicarbonilvinil)tiofen-2-il]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 evolución de gas Hidrógeno y la reacción se agitó hasta que la evolución de gas cesó (aproximadamente 30 min). A esta mezcla de reacción se adicionó 2,5-tiofendicarboxaldehído (3 g, 21 mmol) y

la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se removió el solvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL), ácido clorhídrico acuoso 1N (100 mL), solución saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5.8 g, 98% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 89

3-[5-(2-etoxicarboniletil)tiofen-2-il] propionato de etilo

Una solución agitada del producto de la preparación 88 (5.8 g, 21 mmol) en metanol (200 mL) se enriqueció con nitrógeno y se adicionó paladio sobre carbón 10% (576 mg, 10% p/p). El frasco de reacción se colocó alternativamente al vacío y se enriqueció con hidrógeno durante 3 ciclos y posteriormente la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 1h. La mezcla se enriqueció entonces con nitrógeno, se filtró y el solvente se removió a presión reducida para dar el compuesto del título (5.8 g, 99% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 90

3- 5-(3-hidroxipropil)tiofen-2-il]propan-1-ol

A una solución agitada de DIBAL (88 mL, 88 mmol, 1.0 M en ciclohexano) en THF (300 mL) a -78 °C se adicionó gota a gota el producto de la preparación 89 (5.0 g, 17.6 mmol). Después que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente se extinguió mediante la adición lenta de ácido clorhídrico acuoso 1N (200 mL). Se adicionó diclorometano (400 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (4 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se removió a presión reducida para dar el compuesto del título (3.0 g, 85% de rendimiento), el cual se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 91

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

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

A una solución agitada del producto de la preparación 90 (423 mg, 2.1 mmol) en THF (20 mL) se adicionó DABCO (420 mg, 4.2 mmol) y posteriormente cloruro de *p*-toluensulfonilo (442 mg,2. 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y posteriormente se removió el solvente a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL), solución saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se removió a presión reducida para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional.

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

Al producto de la etapa (a) se adicionó acetonitrilo (20 mL), diisopropiletilamina (0.5 mL, 2.8 mmol) y el producto de la preparación 8 (626 mg, 2.11 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 20 h y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se removió el solvente a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de gel de sílice (5% MeOH/DCM con 0.6% NH_3 (ac)) para producir el compuesto del título (450 mg, 44% de rendimiento). MS *m/z* (MH^+) 479.6; R_f 4. 5 min (10-70% ACN:H_2O, HPLC fase reversa).

Preparación 92

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

A una solución agitada del producto de la preparación 91 (450 mg, 0.94 mmol) en diclorometano (20 mL) se adicionó sulfóxido de dimetilo (0.21

mL, 3.7 mmol) y diisopropiletilamina (0.65 mL, 3.7 mmol). Esta mezcla se enfrió hasta –10°C y se adicionó piridina trióxido de azufre (444 mg, 2.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y entonces se extinguió mediante la adición de agua (100 mL). Esta mezcla se agitó durante 10 min y posteriormente la capa orgánica se removió y se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio (100 mL), se secó ($MgSO_4$) y se filtró.

Al filtrado se le adicionó metanol (20 mL), acetato de 5-[(*R*)-2-amino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (368 mg, 0.93 mmol) y posteriormente triacetoxiborohidruro de sodio (412 mg, 1.86mmol). Esta mezcla se agitó durante 19 h y luego la mezcla se condensó para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* (MH^+) 795.8; R_f 4.93 min (10-70% ACN:H_2O, HPLC fase reversa).

Ejemplo 24

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

Al producto crudo de la Preparación 92 se adicionó una mezcla 1:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico acuoso 4 N (25 mL). Esta mezcla se calentó a 50°C durante 17 h y entonces el solvente se removió posteriormente a presión reducida. Al residuo se adicionó una mezcla 1:1 de ácido acético y agua (8.0 mL) y esta mezcla se cromatografió sobre gel de sílice de fase reversa (gradiente de elución, 10-50% ACN/H_2O) para producir el compuesto del título (135 mg, 16% de rendimiento para 3 etapas). MS *m/z* (MH^+) 681.5; 3.03 (10-70% ACN:H_2O, HPLC fase reversa).

Preparación 93

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

A una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico (1.008 g, 5.0 mmol) en una mezcla de tolueno (9 mL) y metanol (1 mL) a 0°C se le adicionó (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 agitó durante 16 h. El exceso de (trimetilsilil)diazometano se extinguió mediante la adición de ácido acético hasta que el color amarillo

brillante de la mezcla de reacción desapareció. La mezcla se concentró posteriormente *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido blanco color hueso, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 94

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

Al producto crudo de la preparación 93 se adicionó diclorometano (10 mL, 0.5 M) y trietilamina (2.1 mL, 15 mmol). Esta mezcla se enfrió hasta 0°C y se adicionó cloruro de acriloilo (812 µL, 10 mmol) gota a gota con agitación. Después de 2 h, la reacción se extinguió por medio de la adición de metanol (aproximadamente 2 mL) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y posteriormente se concentró *in vacuo*. Se adicionaron diclorometano (30 mL) y agua (30 mL) al residuo y esta mezcla se mezcló íntimamente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se removió el solvente *in vacuo* para dar el compuesto del título como un sólido espumoso marrón, el cual se utilizó 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 la Preparación 94 se le adicionó el producto de la preparación 8 (1.33 g, 4.5 mmol) y una mezcla de THF (22.5 mL) y metanol (2.5 mL). Esta mezcla se calentó a 50°C con agitación durante 16 h y entonces se removió el solvente *in vacuo*. El residuo se cromatografió (gel de sílice; EtOAc) para dar el compuesto del título (0.82 g; R_f = 0.4, 29% de rendimiento durante 3 etapas) como un sólido espumoso color hueso. MS *m/z* 566.4 (M+H, esperado 565.20 para $C_{30}H_{32}ClN_3O_5$).

Preparación 96

1-[2-(2-cloro-4-hidroximetil-5-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución del producto de la preparación 95 (0.82 mg, 1.45 mmol) en una mezcla de THF (4.5 mL) y metanol (0.5 mL) a 0°C se le adicionó borohidruro de litio (32 mg, 1.45 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 41 h. La reacción se extinguió posteriormente por medio de la adición de ácido clorhídrico acuoso 1N a 0 °C hasta que no se observó más burbujeo y esta mezcla se agitó durante 10 min. Se removió el solvente *in vacuo* y el residuo se disolvió en acetonitrilo (aproximadamente 2 mL). Esta solución se purificó 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 título como una sal trifluoroacetato. Esta sal se trató con acetato de isopropilo (10 mL) e hidróxido de sodio acuoso 1N (10 mL) y la capa orgánica se recolectó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se removió el solvente *al vacío* para dar el compuesto del título (161 mg, 21% de rendimiento) como un sólido espumoso blanco. MS *m/z* 538.4 (M+H, esperado 537.20 para $C_{29}H_{32}ClN_3O_5$).

Preparación 97

1-[2-(2-cloro-4-formil-5-metoxifenilcarbamoil)-etil]piperidin-4-il éster del acido bifenil-2-ilcarbámico

A una solución del producto de la preparación 96 (161 mg, 0.3 mmol) en diclorometano (3 mL) se adicionó sulfóxido de dimetilo (213 µL, 3.0 mmol) y diisopropiletilamina (261 µL, 1.5 mmol). Esta mezcla se enfrió hasta -20 °C y se adicionó lentamente complejo de piridina trióxido de azufre (238 mg, 1.5 mmol). Después 30 min, la mezcla de reacción se extinguió por medio de la adición de agua (aproximadamente 3 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se removió el solvente *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido amarillo claro. MS *m/z* 536.3 (M+H, esperado 535.19 para $C_{29}H_{30}ClN_3O_5$).

Preparación 98

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-cloro-5-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il ester del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Al producto de la Preparación 97 en una mezcla de diclorometano (0.5 mL) y metanol (0.5 mL) se le adicionó acetato de 5-[(*R*)-2-amino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona (124.1 mg, 3.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (190.7 mg, 0.9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se extinguió mediante la adición de agua (aproximadamente 0.2 mL) y la mezcla se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título, el cual se utilizó sin purificación adicional. MS *m/z* 854.5 (M+H, esperado 853.36 para $C_{48}H_{58}ClN_5O_7Si$).

Ejemplo 25

1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico ditrifluoroacetato

A una suspensión del producto de la preparación 98 en diclorometano (1.0 mL, 0.3 M) se le adicionó trihidrofluoruro de trietilamina (245 µL, 1.5 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 h y posteriormente la mezcla se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió 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 1 mL) y esta mezcla se purificó 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 liofilizaron para dar el compuesto del título (100 mg, 34% de rendimiento, 98.7% puro por HPLC) como un sólido blanco color hueso. MS *m/z* 740.5 (M+H, esperado 739.28 para $C_{40}H_{42}ClN_5O_7$).

Usando los métodos 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-il)etilamino]heptil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	613.5
27	1-{8-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-	627.5

	il)etilamino]octil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	
28	1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	705.3
29	1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.4
30	1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}ciclohexanocarbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.7
31	1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	630.2
32	1-[2-(3-{5-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil}ureido)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	647.5
33	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	662.5
34	1-[3-(3-{5-[2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil}ureido)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	661.3
35	1-{2-[(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	697.5
36	1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	724.5
37	1-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.3
38	3-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)piperidin-1-il]-*N*-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)propionamida	675.5
39	1-2-[(6-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-	691.5

	il)etilamino]metil}piridin-2-ilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	
40	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.7
41	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.7
42	1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	654.8
43	1-{2-[(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.4
44	1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	696.5
45	1-[2-(4-{[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
46	1-[2-(4-{(S)-1-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.7
47	1-{(*R*)-1-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.7
48	1-((*S*)-1-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoil}pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.7
49	1-[(*S*)-1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)pirrolidin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	716.8
50	1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	652.6
51	1-[2-(4-{(*R*)-1-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-	666.5

	etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	
52	1-[2-(4-cloro-3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	710.5
53	N-{2-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)-piperidin-1-il]etil}-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzamida	675.5
54	1-Bifenil-2-il-3-{1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxo-propil]piperidin-4-il}urea	681.7
55	3-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)piperidin-1-il]-*N*-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)propionamida	689.5
56	1-(2-fluoro-3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	637.5
57	1-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-4-metil-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.4
58	1-[2-(2-cloro-5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	710.6
59	1-[2-(2,6-dicloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	745.2
60	1-[1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	730.8
61	1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]metil}-benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	652.5
62	1-{2-[etil-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)carbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	704.5
63	1-(3-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-	NA

	il)etilamino]piperidin-1-il}-3-oxo-propil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	
64	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.3
65	1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.5
66	1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-3-nitro-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	735.7
67	1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	658.8
68	1-[2-({4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexanocarbonil}-metilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.7
69	1-(2-fluoro-3-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]piperidin-1-ilmetil}bencil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	720.5
70	1-{2-[(6-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piridin-3-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	677.5
71	1-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-il)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	654.5
72	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	666.5
73	1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.3
74	1-[2-fluoro-3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	748.5
75	1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-	676.4

	il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	
76	1-[2-(3-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	710.2
77	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	769.2
78	1-{3-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	752.6
79	1-[3-(4-{2-[(*S*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
80	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-yodo-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	802.1
81	1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-6-metilfenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	724.2
82	1-(2-{5-[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilcarbamoil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	656.5
83	1-[2-(2-bromo-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	756.2
84	1-{3-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)-fenil]propil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	752.8
85	1-[2-fluoro-3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	762.8
86	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	706.3

87	1-[5-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)pentil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	704.3
88	1-{2-[1-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)-piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	730.8
89	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-1-metil-etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	704.4
90	1-{2-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	744.4
91	1-[2-(2-fluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	694.3
92	1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	738.8
93	1-[2-(2,5-difluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	712.3
94	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.3
95	1-[6-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	717.5
96	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-naftalen-1-ilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	740.6
97	1-{2-[1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	744.4
98	1-[3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}fenil)propil]piperidin-4-il éster del	704.2

	ácido bifenil-2-ilcarbámico	
99	1-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	663.7
100	1-[2-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-1H-benzoimidazol-2-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	673.7
101	1-[2-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	696.4
102	1-[2-(4-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	724.4
103	1-[2-(4-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-hexanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	738.4
104	1-[2-(1-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-5-il)etilamino]propionil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.4
105	1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	691.7
106	1-{2-[(2-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexil}-etil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	682.7
107	1-[2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	748.2
108	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il) etilamino]metil}-2,6-diyodo-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	928.0
109	1-[2-(1-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-butiril}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	696.4
110	1-[2-(1-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del	710.4

	ácido bifenil-2-ilcarbámico	
111	1-[2-(1-{6-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-hexanoil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	724.4
112	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.5
113	1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	666.5
114	1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	705.6
115	1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}bencil)-ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	681.7
116	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metil-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.4
117	1-(3-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-il)etil]fenoxi}propil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	774.4
118	1-[2-(3-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.4
119	1-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	649.5
120	1-(2-{[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilamino}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	720.4
121	1-(2-{[2-(3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilamino}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	720.4
122	1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-	680.3

	il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	
123	1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	696.2
124	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	679.3
125	1-{2-[4-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	758.4
126	1-(2-{4-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	788.4
127	1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	788.4
128	1-(2-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	788.4
129	1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	748.4
130	1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	764.4
131	1-(2-{1-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	774.4
132	1-(2-{1-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piperidin-4-	774.4

	il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	
133	1-{2-{1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	774.4
134	1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	734.4
135	1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	750.2
136	1-{2-[4-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	752.4
137	1-{2-[4-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	752.4
138	1-(2-{4-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	782.4
139	1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	782.4
140	1-(2-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	782.4
141	1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	742.4
142	1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	758.2
143	1-{2-{4-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	758.4
144	1-[3-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido	663.4

	bifenil-2-ilcarbámico	
145	1-[2-hidroxi-3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	692.3
146	1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)butil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	690.4
147	1-{2-[4-({2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}-metil)fenilcarbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	733.3
148	1-{2-[4-(2-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}-etil)fenilcarbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	747.4
149	1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	696.6
150	1-(2-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}-etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	656.6
151	1-[2-(3-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	679.3
152	1-[2-(2-{2-[(*S*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	679.3
153	1-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-il)etilamino]metil}fenoxi)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	711.3
154	1-(2-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	670.4
155	1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	654.8

156	1-[3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	675.5
157	1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	661.3
158	1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)butil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	675.5
159	1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}furan-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	665.6
160	1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)-1-metilureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	719.2
161	1-{2-[1-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	773.3
162	1-[3-(3-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	675.5
163	1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}tetrahidrofuran-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	669.6
164	1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etilcarbamoil}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	706.5
165	1-{9-[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il éster del ácido (5-bromobifenil-2-il)carbámico	NA
166	1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il éster del ácido (2'-fluorobifenil-2-il)carbámico	659.5
167	1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido (3'-cloro-3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico	711.8

168	1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido (3',5'-dicloro-3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico	745.5
169	1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il éster del ácido (3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico	677.8

Preparación 99

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

Una mezcla del 4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico (2.73 g, 8.79 mmol) y *N*-(4-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)acrilamida (2.05 g, 8.80 mmol) se calentaron en 100 mL de metanol/diclorometano 1:1 a 50°C bajo nitrógeno por 1 h. La solución fue entonces diluida con acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada agua, salmuera, secada ($MgSO_4$) y concentrada a presión reducida para dar el compuesto del título el compuesto del título. MS *m/z* calc para $C_{31}H_{35}N_3O_5$ $(M+H)^+$ 530.6; encontrado 530.4.

Preparación 100

1-[2-(4-formilfenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

El producto de la Preparación 99 se redisolvió en 40 mL de metanol y se agregaron 25 mL de ácido clorhídrico 1N acuoso. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y el solvente orgánico fue removido a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada con agua, salmuera, secada ($MgSO_4$) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto fue triturado con diclorometano para dar el compuesto del título como un polvo blanco (2.47 g). LCMS (2-90) R_t = 4.27 min; MS *m/z* calc para $C_{29}H_{31}N_3O_4$ $(M+H)^+$ 486.6, encontrado 486.5.

Preparación 101

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(*ter*-butildimemilsilaniloxi)-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]-4-metil-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico

Una mezcla del producto de la Preparación 100 (1.70 g, 3.51 mmol) y acetato de 5-[(*R*)-2-amino-1-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)etil]-8-hidroxi-1H-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 agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.23 g, 10.5 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 hr. La reacción fue entonces enfriada rápidamente con agua y diluida con acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secada ($MgSO_4$) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (2.9 g). MS *m/z* calc para $C_{48}H_{57}N_5O_6Si$ $(M+H)^+$ 805.0, encontrado 804.6.

Ejemplo 170

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

El producto de la Preparación 101 (2.9 g, 3.6 mmol) se disolvió en 75 mL de diclorometano y se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (0.85 mL, 5.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego el solvente fue removido a presión reducida para dar el producto crudo como un aceite. El producto fue entonces disuelto en ácido acético/agua (1:1) y se purificó mediante HPLC prep para dar el compuesto del título como n sólido color hueso. LCMS (2-90) R_t = 3.67 min.; MS *m/z* calc para $C_{40}H_{43}N_5O_6$ $(M+H)^+$ 690.8, encontrado 690.3.

Usando los métodos descritos aquí y los materiales de partida apropiados, se pueden preparar los siguientes compuestos

Ej.	Compuesto	MS
171	1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}fenilcarbamoil)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
172	1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
173	1-{9-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
174	1-(2-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilcarbamoil}-etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
175	1-(2-{5-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentilcarbamoil}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
176	1-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
177	1-{6-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
178	1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
179	1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}benzoilamino)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	NA
180	1-{3-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	776.5
181	1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	724.5
182	1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-	754.5

	4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	

Preparación 102

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

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 reacción fue enfriada y diluida con acetato de etilo (15 mL) y luego se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 mL). La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1M (3 x 20 mL) y los extractos acuosos combinados se hicieron básicos hasta pH 8-9 con carbonato de potasio. La capa acuosa fue luego extraída con acetato de etilo (3 x 20 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.64 g, 99% de rendimiento).

Preparación 103

(*R*)-1-(9-*N,N*-Di(*ter*-butoxicarbonil)aminononil)4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo[3.2.1]octano bromuro

A una solución agitada del producto de la Preparación 102 (1.21 g, 3.76 mmol) y trietilamina (1.05 mL, 7.52 mmol) en acetonitrilo (18.8 mL) se le agregó 1,9-dibromononano (994 µL, 4.89 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 4 h. La mezcla de reacción fue entonces enfriada y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), se secó (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía flash (10% de metanol/diclorometano, 0.5% de hidróxido de amonio) para dar el compuesto del título (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

A una solución agitada de hidruro de sodio (dispersion al 60% en aceite mineral) (126 mg, 3.15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, se le agregó di-*ter*-butil iminodicarboxilato (513 mg, 2.36 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 min y luego se enfrió hasta 0°C, y se adicionó el producto de la 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 período de 12 h y luego el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 105
(*R*)-1-(9-Aminononil)-4-(bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo[3.2.1]octano bromuro

El producto de la Preparación 104 (1.31 g, 1.97 mmol) se disolvió en diclorometano (15 mL) y se agregó lentamente ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h y luego el solvente fue removido a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y se lavó con hidróxido de sodio 1M acuoso (20 mL). La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1M (3 x 20 mL) y los extractos acuosos combinados se hicieron básicos con carbonato de potasio, y se extrajeron con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida para dar el compuesto del título (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-(bifenil-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 por 2 h y luego se agregó el producto de la Preparación 6 (163 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se

agitó por 12 h y luego se diluyó con diclorometano (10 mL), y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL), se secó (sulfato de magnesio) y el solvente fue removido a presión reducida. El producto de reacción crudo fue purificado mediante cromatografía flash (10-50% de metanol/diclorometano, 0.5% de hidróxido de amonio) para dar el compuesto del título (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-il)-etilamino]nonil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano bromuro Ditrifluoroacetato

A una solución agitada del producto de la Preparación 105 (131 mg, 0.17 mmol) en metanol (1.8 mL) se le agregó paladio (10 %p en base seca sobre carbón activado; 39 mg) y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de agitación por 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita, lavando con metanol (2 mL) y el solvente fue removido a presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como su sal de ditrifluoroacetato (8 mg). MS *m/z* 667.5.

Usando los métodos descritos aquí y los materiales de partida 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-il)etilamino]nonil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	667.3
185	7-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-9-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano bromuro	695.5
186	9-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-3-oxa-9-aza-triciclo[3.3.1.0*2,4*]non-7-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico	681.5

Preparación A

Cultivo celular y Preparación de Membrana a Partir de Células que Expresan Receptores Adrenérgicos Humanos β_1, β_2 o β_3

Se hicieron crecer líneas celulares de ovarios de hámster chino (CHO) que expresan establemente los receptores adrenérgicos clonados humanos β_1, β_2 o β_3, 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 expandió con EDTA 2mM en PBS. Las células se peletizaron por medio de centrifugación 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 preparación de las membranas que expresan los receptores β_1, y β_2, se resuspendieron los pellets celulares en solución amortiguadora de lisis (10 mM HEPES/HCl, EDTA 10 mM, pH 7.4 a 4 °C) y se homogenizaron utilizando un homogenizador de vidrio Dounce de cierre hermético (30 strokes) sobre hielo. Para las membranas más sensibles a proteasa que expresan el receptor β_3, los pellets celulares se homogenizaron en solución amortiguadora de lisis (10 mM Tris/HCl, pH 7.4) complementada con una tableta de "Tabletas de Cocktail Inhibidor de Proteasa Completo con EDTA 2 mM" por 50 mL de solución amortiguadora (Catálogo Roche No. 1697498, Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). El homogenizado se centrifugó a 20,000 x g, y el pellet resultante se lavó una vez con solución amortiguadora de lisis mediante resuspensión y centrifugación tal como anteriormente. El pellet final se resuspendió posteriormente en solución amortiguadora de ensayo de enlace enfriada con hielo (75 mM Tris/HCl pH 7.4,12.5 mM $MgCl_2$, EDTA 1 mM). La concentración de proteína de la suspensión de membrana se determinó mediante los métodos 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 alícuotas a -80 °C o se utilizaron inmediatamente.

Preparación B

Cultivo Celular y Preparación de Membrana a Partir de Células que Expresan Receptores Muscarínicos Humanos M_1, M_2, M_3 y M_4

Se hicieron crecer líneas celulares CHO que expresan establemente los subtipos de los receptores muscarínicos humanos clonados hM_1, hM_2, hM_3 y hM_4, respectivamente, hasta confluencia cercana en medio de HAM F-12 complementado con FBS 10% y 250 µg/mL de Geneticina. Las células crecieron en un incubador a 5% CO_2 , 37 °C y se expandieron con EDTA 2 mM en dPBS. Las células se recolectaron mediante 5 minutos de centrifugación 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 preparación de membrana, los pellets celulares se resuspendieron en solución amortiguadora de lisis y se homogenizaron con un divisor de tejido Polytron PT-2100 (Kinematica AG; 20 segundos x 2 ráfagas). Las membranas crudas se centrifugaron a 40,000 x g durante 15 minutos a 4 °C. El pellet de membrana se resuspendió posteriormente con solución amortiguadora de re-suspensión y se homogenizó nuevamente con el divisor de tejido Polytron. La concentración de proteína de la suspensión membrana se determinó por medio del método descrito en Lowry et al., **1951**, *Journal of Biochemistry*, *193*, 265. Todas las membranas se almacenaron congeladas en alícuotas a -80 °C o se utilizaron inmediatamente. Las alícuotas de membranas preparadas de receptor hM_5 se adquirieron directamente de Perkin Elmer y se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

Ensayo de Prueba Procedimiento A

Ensayo de Enlace de Radioligando para Receptores Adrenérgicos Humanos β_1, β_2 y β_3

Los ensayos de enlace se desarrollaron en placas de microtítulo de 96 pozos en un volumen total de ensayo de 100 µL con 10-15 µg de proteína de membrana que contiene los receptores adrenérgicos humanos β_1, β_2 o β_3 en solución amortiguadora de ensayo (75 mM Tris/HCl pH 7.4 a 25 °C, $MgCl_2$ 12.5 mM, EDTA 1 mM, BSA 0.2%). Los estudios de saturación de enlace para la determinación de los valores de K_d del radioligando se hicieron utilizando [^{3}H]-dihidroalprenolol (NET-720, 100 Ci/mmol, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA) para los receptores β_1 y β_2 y [^{125}I]-(-)-yodocianopindolol (NEX-189, 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 determinación

de los valores de K_i de los compuestos de prueba se realizaron con [^{3}H]-dihidroalprenolol a 1 nM y [^{125}I]-(-)-yodocianopindolol a 0.5 nM para 10 u 11 concentraciones diferentes de compuesto de prueba que están en el rango de 10 pM hasta 10 μM. El enlace no específico se determinó en la presencia de propranolol 10 μM. Los ensayos se incubaron durante 1 hora a 37 °C, y las reacciones de enlace se terminaron posteriormente por medio de filtración rápida sobre placas filtrantes de fibra de vidrio GF/B para los receptores β_1 y β_2 o GF/C para los receptores β_3 (Packard BioScience Co. , Meriden, CT) preenjuagadas en polietilenimina 0.3%. Las placas filtrantes se lavaron tres veces con solución amortiguadora de filtración (75 mMTris/HCl pH 7.4 a 4 °C, $MgCl_2$ 12.5 mM, EDTA1 mM) para remover la radioactividad no enlazada. Las placas se secaron posteriormente y se adicionaron 50 μL de fluido de escintilación líquido Microscint-20 (Packard BioScience Co., Meriden, CT) y las placas se contaron en un contador de escitilación líquida Packard Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). Los datos de enlace se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 3 parámetros para la competencia de un sitio. El mínimo de la curva se fijó para el valor de enlace no específico, tal como se determinó en la presencia de propranolol 10 μM. Los valores de K_i para los compuestos de prueba se calcularon a partir de valores observados de IC_{50} y el valor de K_d 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 K_i indica que un compuesto de prueba tiene una mayor afinidad de enlace para el receptor probado. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo, típicamente tienen un valor de K_i de menos de aproximadamente 300 nM para el receptor adrenérgico β_2. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores de K_i de menos de 10 nM.

Si se desea, la selectividad del subtipo de receptor para un compuesto de prueba puede ser calculada como la proporción de $K_i(\beta_1)/K_i(\beta_2)$ o $K_i(\beta_3)/K_i(\beta_2)$. Típicamente, los compuestos de esta invención

demostraron un enlace mayor en el receptor adrenérgico β_2 comparado con el receptor adrenérgico β_1 o β_3, es decir, $K_i(\beta_1)$ o $K_i(\beta_3)$ es típicamente mayor que $K_i(\beta_2)$. Generalmente, los compuestos que tienen selectividad por el receptor adrenérgico β_2 sobre los receptores adrenérgicos β_1 o β_3 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 $K_i(\beta_1)/K_i(\beta_2)$ mayor que 8.

Ensayo de Prueba Procedimiento B
Ensayo de Enlace de Radioligando para los Receptores Muscarínicos

Los ensayos de enlace de radioligando para los receptores muscarínicos humanos clonados se desarrollaron en placas de microtítulo de 96 pozos en un volumen total de ensayo de 100 µL. Las membranas celulares CHO que expresan establemente los subtipos muscarínicos tanto hM_1, hM_2, hM_3, hM_4 o hM_5 se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo a las siguientes concentraciones específicas de proteína objetivo (µg/pozo): 10 µg para hM_1, 10-15 µg para hM_2, 10-20 µg para hM_3,10-20 µg para hM_4, y 10-12 µg para hM_5 para tener señales similares (cpm). Las membranas se homogenizaron brevemente utilizando un divisor de tejido Polytron (10 segundos) antes de la adición a la placa de ensayo. Los estudios de saturación de enlace para la determinación de los valores K_D del radioligando se desarrollaron utilizando metil cloruro de L-[*N*-metil-^{3}H]escopolamina ([^{3}H]-NMS) (TRK666, 84.0 Ci/mmol, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, Engly) en concentraciones que están en el rango de 0.001 nM hasta 20 nM. Los ensayos de desplazamiento para la determinación de los valores de K_i de los compuestos de prueba se desarrollaron con [^{3}H]-NMS en 1nM y once diferentes concentraciones del compuesto de prueba. Los compuestos de prueba se disolvieron inicialmente hasta una concentración de 400 µM en solución amortiguadora de dilución y se diluyeron posteriormente en forma serial 5x con solución amortiguadora de dilución hasta concentraciones finales que están en el rango de 10 pM hasta 100 µM. El orden de adición y los volúmenes para las placas de ensayo fueron tal como sigue: 25 µL de radioligando, 25 µL de compuesto de prueba diluido, y 50 µL de membranas. Las placas de ensayo se

incubaron durante 60 minutos a 37 °C. las reacciones de enlace se terminaron por medio de filtración rápida sobre placas filtrantes de fibra de vidrio GF/B (PerkinElmer Inc., Pozoesley, MA) pre-tratadas en BSA 1%. Las placas filtrantes se enjuagaron tres veces con solución amortiguadora de lavado (HEPES10 mM) para remover la radioactividad no enlazada. Las placas se secaron posteriormente con aire y se adicionó 50 µL de fluido de escinitilación líquido Microscint-20 (PerkinElmer Inc., Pozoesley, MA) a cada pozo. Las placas se contaron posteriormente en un contador de escintilación líquida PerkinElmer Topcount (PerkinElmer Inc., Pozoesley, MA). Los datos de enlace se analizaron por medio de análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de competencia de un sitio. Los valores de K_i para los compuestos de prueba se calcularon a partir de valores observados de IC_{50} y el valor de K_D del radioligando utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y; Prusoff WH. (1973) *Biochemical Pharmacology*, 22(23):3099-108). Los valores de K_i se convirtieron a valores de pK_i para determinar el promedio geométrico y los intervalos de confidencia del 95%. Estas estadísticas resumidas se convirtieron posteriormente nuevamente a valores de K_i para el reporte de datos.

En este ensayo, un valor bajo de K_i indica que el compuesto de prueba tiene una mayor afinidad de enlace para el receptor probado. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo típicamente tienen un valor de K_i de menos de aproximadamente 300 nM para el receptor muscarínico M_3. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores de K_i de menos de 10 nM.

Ensayo de Prueba Procedimiento C

Ensayo de Placa Brillante (Flashplate) de cAMP de Célula Total en Líneas Celulares CHO que Expresan Heterólogamente los Receptores Adrenérgicos Humanos β_1, β_2 o β_3

Los ensayos de cAMP se desarrollaron en un formato de radioinmunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de Activación de Adenilil Ciclasa de Placa Brillante (Flashplate Adenilil Cyclase Activation Assay

System) con [^{125}I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la determinación de la potencia agonista del receptor β (EC_{50}), se hicieron crecer líneas celulares CHO-K1 que expresan establemente receptores adrenérgicos humanos clonados β_1, β_2 o β_3 hasta confluencia cercana en medio de HAM F-12 complementado con FBS 10% y Geneticina (250 µg/mL). Las células se enjuagaron con PBS y se separaron en dPBS (solución amortiguadora salina de fosfato de Dulbecco, sin $CaCl_2$ y $MgCl_2$) que contiene EDTA 2 mM o solución de Tripsina-EDTA (0.05% tripsina/ EDTA 0.53 mM). Después del conteo de las células en un contador de células Coulter, las células se peletizaron mediante centrifugación a 1,000 rpm y se resuspendieron en solución amortiguadora de estimulación que contiene IBMX (Kit PerkinElmer) pre-calentado a temperatura ambiente hasta una concentración de 1.6 x 10^5 hasta 2.8 x 10^5 células/mL. Aproximadamente 60,000 a 80,000 células 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 µM hasta 1 pM. Las reacciones se incubaron durante 10 min a 37 °C y se detuvieron mediante la adición de 100 µL de solución amortiguadora de detección fría que contiene [^{125}I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). La cantidad de cAMP producida (pmol/pozo) se calculó con base en los conteos observados para las muestras y estándares cAMP tal como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) con la ecuación sigmoidal. La ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y, y Prusoff WH., *Biochemical Pharmacology*, **1973**, 22, 23, 3099-108) se utilizó para calcular los valores EC_{50}.

En este ensayo, un valor bajo de EC_{50} indica que un compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo típicamente tienen un valor de EC_{50} de menos de aproximadamente 300 nM para el receptor adrenérgico β_2. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores de K_i de menos de 10 nM.

Si se desea, la selectividad del subtipo de receptor para un compuesto de prueba puede ser calculada como la proporción de $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$ o $EC_{50}(\beta_3)/EC_{50}(\beta_2)$. Típicamente, los compuestos de esta invención demostraron una actividad funcional mayor en el receptor adrenérgico β_2 comparado con el receptor adrenérgico β_1 o β_3, es decir, $Ec_{50}(\beta_1)$ o $EC_{50}(\beta_3)$ es típicamente mayor que $EC_{50}(\beta_2)$. Generalmente, los compuestos que tienen selectividad por el receptor adrenérgico β_2 sobre los receptores adrenérgicos β_1 o β_3 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 $EC_{50}(\beta_1)/EC_{50}(\beta_2)$ mayor que 10.

Ensayo de Prueba Procedimiento D

Ensayos Funcionales de Antagonismo para los Subtipos del Receptor Muscarínico

A. Bloqueo de Inhibición Mediada por Agonista de Acumulación 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 inhibición de oxotremorina de acumulación de cAMP mediada por forskolina en células de CHO-K1 que expresan el receptor hM_2. Los ensayos de cAMP son desarrollados en un formato de radioinmunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de Activación de Adenilil Ciclasa de Placa Brillante (Flashplate Adenilil Cyclase Activation Assay System) con [^{125}I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se enjuagaron una vez con dPBS y se expandieron con solución de Tripsina-EDTA (0.05% tripsina/ EDTA 0.53 mM) tal como se describió en la seción de Cultivo Celular y Preparación de Membrana anterior. Las células separadas se lavaron dos veces mediante centrifugación 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 células se contaron con un

Contador Dual de Particula Coulter Z1 (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Las células son centrifugadas nuevamente a 650 x g durante cinco minutos y resuspendidas en solución amortiguadora de estimulación a una concentración de ensayo de 1.6 x 10^6 - 2.8 x 10^6 células/mL.

El compuesto de prueba se disolvió inicialmente hasta una concentración de 400 µM en solución amortiguadora de dilución (dPBS complementada con 1 mg/mL BSA (0.1%)), y se diluyó posteriormente en forma serial con solución amortiguadora de dilución hasta concentraciones molares finales que están en el rango de 100 µM hasta 0.1 nM. La oxotremorina se diluyó en una forma similar.

Para medir la inhibición de oxotremorina de actividad de adenilil ciclasa (AC), se adicionaron 25 µL de forskolina (concentración final de 25 µM diluida en dPBS), 25 µL de oxotremorina diluida, y 50 µL de células 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 µL de forskolina y oxotremorina (concentraciones finales de 25 µM y 5 µM, respectivamente, diluidos en dPBS), 25 µL de compuesto de prueba diluido, y 50 µL de células para permanecer en los pozos de ensayo.

Las reacciones se incubaron durante 10 minutos a 37 °C y se detuvieron mediante la adición de 100 µL de solución amortiguadora de detección enfriada con hielo. Las placas se sellaron, incubaron durante la noche a temperatura ambiente y se contaron la mañana siguiente en un contador de escintilación líquida 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 estándares de cAMP, tal como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los datos son analizados mediante análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando la ecuación de regresión no lineal, de competencia de un sitio. La ecuación de Cheng-Prusoff es utilizada para calcular el K_i, utilizando la EC_{50} de la curva de repuesta - concentración de oxotremorina y la concentración de ensayo de oxotremorina como la K_D y [L], respectivamente.

En este ensayo, un valor bajo de K_i indica que el compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo típicamente tienen un valor de K_i de menos de aproximadamente 300 nM para bloquear la inhibición de oxotremorina de acumulación de cAMP mediada por forskolina en células de CHO-K1 que expresan el receptor hM_2. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del Ejemplo 3 tiene un valor de K_i de menos de 10 nM.

B. Bloqueo del Enlace de [^{35}S]GTPγS Mediado por Agonista

En un segundo ensayo funcional, la potencia funcional de los compuestos de prueba puede ser determinada por medio de la medición de la capacidad de los compuestos para bloquear el enlace [^{35}S]GTPγS estimulado por oxotremorina en células CHO-K1 que expresan el receptor hM_2.

En el momento de uso, se descongelaron membranas congeladas y se diluyeron posteriormente en solución amortiguadora de ensayo con una concentración final de tejido objetivo de 5-10 μg de proteína por pozo. Las membranas se homogenizaron brevemente utilizando un divisor de tejido Polytron PT-2100 y se añadieron posteriormente a las placas de ensayo.

El valor EC_{90} (concentración efectiva para una respuesta máxima del 90%) para estimulación de enlace de [^{35}S]GTPγS por medio de la oxotremorina agonista se determinó en cada experimento.

Para determinar la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir el enlace de [^{35}S]GTPγS estimulado por oxotremorina, se adicionó lo siguiente a cada pozo de placas de 96 pozos: 25 μL de solución amortiguadora de ensayo con [^{35}S]GTPγS (0.4nM), 25 μL de oxotremorina (EC_{90}) y GDP (3 μM), 25 μL de compuesto de prueba diluido y 25 μL de membranas celulares de CHO que expresan el receptor hM_2. Las placas de ensayo se incubaron posteriormente a 37 °C durante 60 minutos. Las placas de ensayo se filtraron sobre filtros GF/B pretratados con BSA 1% utilizando un cosechador de 96 pozos PerkinElmer. Las placas se enjuagaron con

solución amortiguadora de lavado enfriada con hielo por 3 x 3 segundos y posteriormente se secaron con aire o al vacío. Se adicionó líquido de escintilación Microscint-20 (50 µL) a cada pozo, y se selló cada placa y se contó la radioactividad en un Topcounter (PerkinElmer). Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando la de regresión no lineal, de competencia de un sitio. La ecuación de Cheng-Prusoff se utilizó para calcular la K_i, utilizando los valores IC_{50} de la curva concentración-respuesta para el compuesto de prueba y la concentración de oxotremorina en el ensayo como la K_D y [L], concentración de ligando, respectivamente.

En este ensayo, un valor bajo de K_i indica que el compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo típicamente tienen un valor de K_i de menos de aproximadamente 300 nM para bloquear el enlace [^{35}S]GTPγS estimulado por oxotremorina en células CHO-K1 que expresan el receptor hM_2. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del Ejemplo 3 tiene un valor de K_i de menos de 10 nM.

C. Bloqueo de la Liberación de Calcio Mediada por Agonista a través de Ensayos FLIPR

Los subtipos del receptor muscarínico (receptores M_1, M_3 y M_5), los cuales se acoplan a las proteínas G_q, activan la ruta de la fosfolipasa C (PLC) por enlace agonista al receptor. Como un resultado, la PLC activada hidroliza el fosfatil inositol difosfato (PIP_2) a diacilglicerol (DAG) y fosfatidil-1,4,5-trifosfato (IP_3), el cual a su vez genera la liberación de calcio de los depósitos intracelulares, es decir, los retículos endoplasmático y sarcoplasmático. El ensayo FLIPR (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) se aprovecha de este incremento en el calcio intracelular utilizando una tinta sensible a calcio (Fluo-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 células clonadas con receptores humanos M_1 y

M_3, y de chimpancé M_5. 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 células CHO que expresan establemente los receptores hM_1, hM_3 y cM_5 en placas FLIPR de 96 pozos la noche anterior a que el ensayo se realiza. Las células sembradas se lavaron dos veces mediante Cellwash (MTX Labsystems, Inc.) con solución amortiguadora de FLIPR (HEPES10 mM, pH 7.4, cloruro de calcio 2 mM, probenecid 2.5 mM en Solución Amortiguadora Salina de Hank (HBSS) sin calcio y magnesio) para remover el medio de crecimiento y dejar 50 µL/pozo de solución amortiguadora de FLIPR. Las células son incubadas posteriormente con 50 µL/pozo de FLUO-4AM 4 µM (se preparó una solución 2X) durante 40 minutos a 37 °C, 5% de dióxido de carbono. Después del periodo de incubación de tinta, se lavaron las células dos veces con solución amortiguadora de FLIPR, dejando un volumen final de 50 µL/pozo.

Para determinar la potencia antagonista, la estimulación dependiente de dosis de liberación de Ca^{2+} intracelular por oxotremorina se determina primero de tal forma que la potencia antagonista puede ser medida después contra la estimulación de oxotremorina a una concentración EC_{80}. Las células se incubaron primero con solución amortiguadora de dilución de compuesto durante 20 minutos, seguido por la adición del agonista, lo que es desarrollado por el FLIPR. Un valor EC_{80} para oxotremorina se genera de acuerdo con el método detallado en la sección de medida de FLIPR y reducción de datos a continuación, en conjunción con la fórmula EC_F = ((F/100-F)^1/H) * EC_{50}. Se preparó una concentración de oxotremorina de 3 x EC_F en placas de estimulación de tal forma que una concentración EC_{80} de oxotremorina se adiciona a cada pozo en las placas de ensayo de inhibición antagonista.

Los parámetros utilizados para el FLIPR son: longitud de exposición de 0.4 segundos, energía del láser de 0.5 vatios, longitud de onda de excitación de 488 nm, y longitud de onda de emisión de 550 nm. La línea base se determinó por medio de la medida del cambio en fluorescencia

durante 10 segundos anteriores a la adición del agonista. Después de la estimulación del agonista, el FLIPR mide continuamente el cambio de fluorescencia cada 0.5 a 1 segundo durante 1.5 minutos para capturar el cambio de fluorescencia máximo.

El cambio de fluorescencia se expresó como el máximo de fluorescencia menos la fluorescencia de la línea base para cada pozo. Los datos en bruto son analizados contra el logaritmo de la concentración del fármaco mediante regresión no lineal con GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo construido en (built-in modelo) para dosis-respuesta sigmoidea. Los valores de K_i antagonista se determinaron por medio de Prism utilizando el valor EC_{50} de oxotremorina como la K_D y la EC_{90} de oxotremorina para la concentración de ligando de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff, 1973).

En este ensayo, un valor bajo de K_i indica que el compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo típicamente tienen un valor de K_i de menos de aproximadamente 300 nM para bloquear la liberación de calcio mediada por agonista en células CHO que expresan establemente los receptores hM_1, hM_3 y cM_5. Por ejemplo, se encontró que el compuesto del Ejemplo 3 tiene un valor de K_i de menos de 10 nM para los receptores hM_1, hM_3 y cM_5.

Ensayo de Prueba Procedimiento E

Ensayo de Placa Brillante (Flashplate) de cAMP de Célula Total con una Línea Celular Epitelial de Pulmón que Expresa Heterólogamente el Receptor Adrenérgico Humano β_2

Para la determinación de las potencias agonistas y eficacias (actividades intrínsecas) en una línea celular que expresa niveles endógenos del receptor adrenérgico β_2, se utilizó una línea celular epitelial de pulmón humano (BEAS-2B) (ATCC CRL-9609, American Type Culture Collection, Manassas, VA) (January B, et al., *British Journal of Pharmacology*, 1998, *123*, 4, 701-11). Las células se hicieron crecer hasta 75-90% de confluencia en medio completo, libre de suero (MEDIO LHC-9 que contiene Epinefrina y

Acido Retinóico, cat # 181-500, Biosource International, Camarillo, CA). El día antes del ensayo, el medio se cambió a LHC-8 (sin epinefrina o ácido retinóico, cat # 141-500, Biosource International, Camarillo, CA). Los ensayos de cAMP se desarrollaron en un formato de radioinmunoensayo utilizando el Sistema de Ensayo de Activación de Adenilil Ciclasa de Placa Brillante (Flashplate Adenilil Cyclase Activation Assay System) con [^{125}I]-cAMP (NEN SMP004, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, MA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En el día del ensayo, las células se enjuagaron con PBS, se expandieron por desagüe con EDTA 5mM en PBS, y se contaron. Las células se peletizaron mediante centrifugación a 1,000 rpm y se resuspendieron en solución amortiguadora de estimulación precalentada a 37 °C a una concentración final de 600,000 células/mL. Las células se utilizaron a una concentración final de 100,000 a 120,000 células/pozo en este ensayo. Los compuestos de prueba se diluyeron en forma serial en solución amortiguadora de ensayo (75 mMTris/HCl pH 7.4 a 25 °C, $MgCl_2$ 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 están en el rango de 10 µM a 10 pM. Las reacciones se incubaron durante 10 min a 37 °C y se detuvieron mediante la adición de 100 µL de solución amortiguadora de detección enfriada con hielo. Las placas se sellaron, se incubaron durante la noche a 4 °C y se contaron la mañana siguiente en un contador de escintilación Topcount (Packard BioScience Co., Meriden, CT). La cantidad de cAMP producida por mL de reacción se calculó con base en los conteos observados para las muestras y estándares de cAMP, tal como se describe en el manual del usuario del fabricante. Los datos se analizaron mediante análisis de regresión no lineal con el paquete GraphPad Prism Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) utilizando el modelo de 4 parámetros para dosis-respuesta sigmoidea.

En este ensayo, un valor bajo de EC_{50} indica que el compuesto de prueba tiene una mayor actividad funcional en el receptor probado. Se encontró que los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo típicamente tienen un valor de EC_{50} de menos de aproximadamente 300 nM para el receptor adrenérgico β_2. Por ejemplo, se

encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen valores de EC_{50} de menos de 10 nM.

Si se desea, la eficacia del compuesto de prueba (% Eff) se calculó a partir de la proporción de la Emax observada (TOPE de la curva ajustada) y la respuesta máxima obtenida para al curva de respuesta a dosis de isoproterenol y se expresó como %Eff relativo a isoproterenol. Los compuestos ejemplificados de esta invención probados en este ensayo demostraron típicamente un %Eff mayor de aproximadamente 40.

Ensayo de Prueba Procedimiento F
Duración de la Broncoprotección en Modelos de Conejillo de Indias de Broncoconstricción 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 muscarínico y actividad agonista del receptor adrenérgico β_2. Para aislar la actividad antagonista muscarínica en el modelo de broncoconstricción inducida por acetilcolina, se administró a los animales propanolol, un compuesto que bloquea la actividad del receptor β, antes de la administración de acetilcolina. La duración de la broncoprotección en el modelo de broncoconstricción inducida por histamina refleja actividad agonista del receptor adrenérgico β_2.

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 permitió a los animales acceso a comida y agua *ad libitum*.

Los compuestos de prueba se administraron *via* inhalación durante 10 minutos en una cámara de exposición a dosificación de cuerpo entero (R&S Molds, San Carlos, CA). Las cámaras de dosificación se arreglaron de forma que un aerosol se liberaba simultáneamente a 6 cámaras individuales a partir de un tubo de unión múltiple central. Los conejillos de indias se expusieron a un aerosol de un compuesto de prueba o vehículo (WFI). Estos aerosoles se generaron a partir de soluciones acuosas utilizando un LC Star

Nebulizer Set (Modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) dirigido por una mezcla de gases (CO_2 = 5%, O_2 = 21% y N_2 = 74%) a una presión de 22 psi (1053.4 Pa). El flujo de gas a través del nebulizador a esta presión de operación fue aproximadamente 3 L/minuto. Los aerosoles generados se dirigieron dentro de las cámaras por presión positiva. No se utilizó dilución con aire durante la liberación de las soluciones en aerosol. Durante la nebulización de 10 minutos, se nebulizó aproximadamente 1.8 mL solución. Este valor se midió gravimétricamente mediante la comparación de los pesos pre-y pos-nebulización del nebulizador cargado.

Los efectos broncoprotectores de los compuestos de prueba administrados *via* inhalación se evaluaron utilizando pletismografía de cuerpo entero a las 1.5, 24, 48 y 72 horas pos-dosis.

Cuarenta y cinco minutos previos al inicio de la evaluación pulmonar, cada conejillo de indias se anestesió con una inyección intramuscular de cetamina (43.75 mg/kg), xilazina (3.50 mg/kg) y acepromazina (1.05 mg/kg). Después de que el sitio quirúrgico se afeitó y limpió con alcohol 70%, se realizó una incisión de línea media de 2-3 cm del aspecto ventral de la nuca. Entonces, se aisló la vena yugular y se canuló con un catéter de polietileno relleno con solución salina (PE-50, Becton Dickinson, Sparks, MD) para permitir las infusiones intravenosas de acetilcolina (Ach) o histamina en la solución salina. Se diseccionó en forma libre la traquea y se canuló con un tubo de teflón de 14G (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Si es requerido, se mantiene la anestesia para inyecciones intramusculares adicionales de la mezcla anestésica anteriormente mencionada. La profundidad de la anestesia se monitoreó y ajustó si el animal respondía a la opresión de su pata o si la rata de respiración era mayor que 100 respiraciones/minuto.

Una vez se completaron las canulaciones, se colocó al animal dentro de un pletismógrafo (#PLY3114, Buxco Electronics, Inc., Sharon, CT) y se insertó una cánula de presión esofágica (PE-160, Becton Dickinson, Sparks, MD) para medir la presión de dirección pulmonar (*presión*). Se unió el tubo traqueal de teflón a la entrada del pletismógrafo para permitir que el conejillo de indias respirara aire ambiental del exterior de la cámara. La cámara se

selló posteriormente. Se utilizó una lámpara de 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 vías respiratorias inferiores no colapsaran y que el animal no sufriera de hiperventilación.

Una vez se determinó que los valores de línea base están dentro del rango de 0.3 - 0.9 mL/cm H_2O para conformidad y dentro del rango de 0.1 - 0.199 cm H_2O/mL por segundo para resistencia, se inició la evaluación pulmonar. Un programa de computador de medida pulmonar Buxco facilitó la recolección y derivación de los valores pulmonares.

El comienzo de este programa inició el protocolo experimental y la recolección de datos. Los cambios en el volumen que ocurren durante el tiempo dentro del pletismógrafo con cada respiraciópn se midieron *via* un transductor de presión Buxco. Por medio de la integración de esta señal durante el tiempo, se calculó una medida del *flujo* para cada respiración. Esta señal, junto con los cambios de presión de dirección pulmonar, los cuales se recolectaron utilizando un transductor de presión Sensym (#TRD4100), se conectaron *via* un preamplificador Buxco (MAX 2270) a una interfase de recolección de datos (#SFT3400 y SFT3813). Todos los demás parámetros pulmonares se derivaron de estas dos entradas.

Los valores de la línea base se recolectaron durante 5 minutos, tiempo después del cual los conejillos de indias se retaron con Ach o histamina. Cuando se evaluaron los efectos muscarínicos antagonistas, se administró propanolol (5 mg/Kg, iv) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 15 minutos antes del reto con Ach. Se infundió Ach (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (0.1 mg/mL) intravenosamente durante 1 minuto desde la bomba de una jeringa (sp210iw, World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) en las siguientes dosis y tiempos prescritos a partir del comienzo del experimento: 1.9 µg/minuto a los 5 minutos, 3.8 µg/minuto a los 10 minutos, 7.5 µg/minuto a los 15 minutos, 15.0 µg/minuto a los 20 minutos, 30 µg/minuto a los 25 minutos y 60 µg/minuto a los 30 minutos. Alternativamente, se evaluó la broncoprotección de los compuestos de prueba en el modelo de

sometimiento de acetilcolina sin pretratamiento con un compuesto bloqueador beta.

Cuando se evaluaron los efectos agonistas del receptor adrenérgico β_2 de los compuestos de prueba, se infundió histamina (25 µg/mL) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) intravenosamente durante 1 minuto desde la bomba de una jeringa a las siguientes dosis y tiempos prescritos desde el comienzo del experimento: 0.5 µg/minuto a los 5 minutos, 0.9 µg/minuto a los 10 minutos, 1.9 µg/minuto a los 15 minutos, 3.8 µg/minuto a los 20 minutos, 7.5 µg/minuto a los 25 minutos y 15 µg/minuto a los 30 minutos. Si la resistencia o conformidad no han regresado a los valores de la línea base a los 3 minutos después 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 calibración de 10 mL. Los parámetros pulmonares registrados incluyen la frecuencia de la respiración (respiraciones/minuto), conformidad (mL/cmH_2O) y resistencia pulmonar (cm H_2O/mL por segundo). Una vez las medidas de función pulmonar se completaron en el minuto 35 de este protocolo, se removió el conejillo de indias del pletismógrafo y se eutanizó por medio de asfixia con dióxido de carbono.

Los datos se evaluaron en una de dos formas:

(a) Resistencia pulmonar (R_L, cm H_2O/mL por segundo) se calculó a partir de la proporción de "cambio en la presión" a "el cambio en el flujo". La respuesta R_L a ACh (60 µg/min, IH) se computó para los grupos del vehículo y el compuesto de prueba. La respuesta promedio ACh en los animales tratados con vehículo, a cada tiempo de pre-tratamiento, se calculó y utilizó para computar el % de inhibición de respuesta ACh, en el tiempo de pre-tratamiento correspondiente, en cada dosis de compuesto de prueba. Las curvas de dosis de inhibición-respuesta para 'R_L' se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism, versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California) para estimar la ID_{50} broncoprotectora (dosis requerida para inhibir la respuesta broncoconstrictora de ACh (60 µg/min) en un 50%). La ecuación utilizada es la siguiente:

$$Y = Min + (Max-Min)/(1 + 10^{((\log ID50-X) * pendiente)})$$

donde X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta (% de Inhibición de ACh inducida incrementada en R_L). Y comienza en un Min y se aproxima asintóticamente a un Max con una forma sigmoidea.

(b) La cantidad PD_2, que se define como la cantidad de Ach o histamina necesaria para causar un doblamiento de la línea base de la resistencia pulmonar, se calculó utilizando los valores de resistencia pulmonar derivados del *flujo* y la *presión* sobre un rango de retos de Ach o histamina utilizando la siguiente ecuación (derivada de la ecuación utilizada para calcular los valores de PC_{20} en la clínica (ver *Am. Thoracic Soc*, 2000):

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

donde:

C_1 = concentración de Ach o histamina que precede a C_2

C_2 = concentración de Ach o histamina resultante en al menos un incremento de 2 veces en la resistencia pulmonar (R_L)

R_0 = valor de la línea base de R_L

R_1 = valor de R_L después de C_1

R_2 = valor de R_L después de C_2

El análisis estadístico de los datos se desarrolló utilizando una prueba t de Student de dos colas. Un valor $P < 0.05$ se consideró significativo.

Los compuestos ejemplificados de esta invención que se probaron en este ensayo produjeron típicamente un efecto broncoprotector dependiente de dosis contra la broncoconstricción inducida po MCh y la broncoconstricción inducida por His. Generalmente, los compuestos de prueba que tiene una potencia (ID_{50} en una pos-dosis de 1.5 h) de menos de aproximadamente 300 µg/mL para broncoconstricción inducida por ACh y menos de aproximadamente 300 µg/mL para broncoconstricción inducida por His en este ensayo son generalmente preferidos. Por ejemplo, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen una ID_{50} menor

de aproximadamente 100 μg/mL para broncoconstricción inducida por ACh y una ID_{50} menor de aproximadamente 100 μg/mL para broncoconstricción inducida por His en una pos-dosis de 1.5 horas.

Adicionalmente, los compuestos de prueba que tienen una duración (PD $T_{1/2}$) de actividad broncoprotectora de al menos aproximadamente 24 horas en este ensayo son generalmente preferidos. A forma de ejemplo, se encontró que los compuestos de los Ejemplos 3 y 6 tienen un PD $T_{1/2}$ de al menos aproximadamente 24 horas pos-dosis.

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 evaluó en un modelo de conejillo de indias anestesiado (el modelo Einthoven), el cual utiliza la presión de ventilación como una medida sustituta de la resistencia de las vías respiratorias. Ver, por ejemplo, Einthoven (1892) *Pfugers Arch. 51*: 367- 445; y Mohammed et al. (2000) *Pulm Pharmacol Ther. 13 (6)*: 287-92. En este modelo, se aseguró la actividad antagonista muscarínica y agonista β_2 mediante la determinación de los efectos protectores contra la 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 vehículo (esto es, agua estéril) se dosificó mediante inhalación (IH) durante un periodo de tiempo de 10 minutos en una cámara de exposición a dosificación de cuerpo entero (R+S Molds, San Carlos, CA) utilizando 5 mL de solución de dosificación. Los animales se expusieron a un aerosol, que se generó a partir de un LC Star Nebulizer Set (Modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) dirigiendo mediante Bioblend una mezcla de gases (5% CO_2; 21% O_2 ; y 74% N_2) a una presión de 22 psi (1053.6 Pa). La función pulmonar se evaluó en diferentes puntos de tiempo después de la inhalación de la dosificación.

Cuarenta y cinco minutos previos al comienzo de la evaluación de la función pulmonar, se anestesiaron los conejillos de indias con una inyección intramuscular (IM) de una mezcla de cetamina (13.7mg/kg/xilazina (3.5mg/kg)/acepromazina (1.05 mg/kg). Una dosis complementaria de esta mezcla (50% de la dosis inicial) se administró si es necesario. La vena yugular y la arteria carótida se aislaron y canularon con catéteres de polietileno rellenos de solución salina (micro-renathane y PE-50, respectivamente, Beckton Dickinson, Sparks, MD). La arteria carótida se conectó a un transductor de presión para permitir la medida de la presión sanguínea y la cánula de la vena yugular se utilizó para inyección IV de tanto MCh o His. Posteriormente se diseccionó libremente la traquea y se canuló con una aguja de 14G (#NE-014, Small Parts, Miami Lakes, FL). Una vez se completaron las canulaciones, los conejillo de indias se ventilaron utilizando un respirador (Modelo 683, Harvard Apparatus, Inc., MA) puesto a un volumen de esfuerzo de 1mL/100 g de peso corporal pero sin exceder un volumen de 2.5 mL, y a una tasa de 100 esfuerzos por minuto. La presión de ventilación (VP) se midió en la cánula traqueal utilizando un transductor Biopac que se conectó a un pre-amplificador Biopac (TSD 137C). La temperatura corporal de mantuvo a 37 °C utilizando una almohadilla de calentamiento. Antes de iniciar la recolección de datos, se administró pentobarbital (25mg/kg) intraperitonealmente (IP) para suprimir las respiraciones espontáneas y obtener una línea base estable. Los cambios en VP se registraron en una interfase de recolección de datos Biopac Windows. Los valores de la línea base se recolectaron durante al menos 5 minutos, tiempo después del cual los conejillos de indias se retaron IV no acumulativamente con dosis incrementadas 2 veces del broncoconstrictor (MCh o His). Cuando se utilizó MCh como el agente broncoconstrictor, los animales se pre-trataron con propranolol (5 mg/kg, IV) para aislar los efectos antimuscarínicos del compuesto de prueba. Los cambios en VP se registraron utilizando el Acknowledge Data Collection Software (Santa Barbara, CA). Después de completar el estudio, los animales se eutanizaron.

El cambio en VP se midió en cm de agua. El cambio en VP (cm H_2O) = pico de presión (después del reto broncoconstrictor) - presión del pico de la línea base. La curva dosis-respuesta para MCh o His se ajustó a una

ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism, versión 3.00 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California) La ecuación que se utilizó es la siguiente:

$$Y = Min + (Max-Min)/(1 + 10^{((\log ID50-X) * pendiente)})$$

donde X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta. Y comienza en un Min y se aproxima asintóticamente a un Max con una forma sigmoidea.

El porcentaje de inhibición de la respuesta broncoconstrictora para una dosis submáxima de MCh o His se calculó a cada dosis del compuesto de prueba utilizando la siguiente ecuación: % Inhibición de respuesta = 100-((pico de presión (después de reto broncoconstrictor, tratado) – pico de presión de la línea base (tratado) * 100%/ (pico de presión (después de reto broncoconstrictor, agua) –pico de presión de la línea base (agua)). Las curvas de inhibición se ajustaron utilizando la ecuación logística de cuatro parámetros de GraphPad software. También se estimaron la ID_{50} (dosis requerida para producir el 50% de la inhibición de la respuesta broncoconstrictora) y la Emax (inhibición máxima) como sea apropiado.

La magnitud de la broncoprotección en diferentes puntos de tiempo después de la inhalación del compuesto de prueba se utilizó para estimar el tiempo de vida media farmacodinámico (PD $T_{1/2}$). El PD $T_{1/2}$ se determinó utilizando un ajuste de regresión no lineal utilizando una ecuación de decaimiento exponencial de una fase (GraphPad Prism, Version 4.00): Y = Expansión*exp(-K*X) + Meseta; comienza en Expansión+Meseta y decae hacia Meseta con una rata constante de K. El PD $T_{1/2}$ = 0.69/K. La Meseta se restringió a 0.

Los compuestos ejemplificados de esta invención que fueron probados en este ensayo produjeron típicamente un efecto broncoprotector dependiente de dosis contra la broncoconstricción inducida por MCh y la broncoconstricción inducida por His. Generalmente, los compuestos de prueba que tienen una ID_{50} de menos de aproximadamente 300 µg/mL para broncoconstricción inducida por MCh y una ID_{50} de menos de aproximadamente 300 µg/mL para broncoconstricción inducida por His a 1.5

horas pos-dosis en este ensayo son preferidos. Adicionalmente, los compuestos de prueba que tienen una duración (PD $T_{1/2}$) de actividad broncoprotectora de al menos aproximadamente 24 horas en este ensayo son generalmente preferidos.

Ensayo de Prueba Procedimiento H
Ensayo de *Inhalación de Salivación Conejillo de indias*

Se aclimataron conejillos de indias (Charles River, Wilmington, MA) que pesaban 200-350 g a la colonia interna de conejillos de indias durante al menos 3 días después de la llegada. Se dosificaron el compuesto de prueba o vehículo *via* inhalación (IH) durante un periodo de tiempo de 10 minutos en una cámara de dosificación con forma de pastel (R+S Molds, San Carlos, CA). Las soluciones de prueba se disolvieron en agua estéril y se liberaron utilizando un nebulizador rellenado con 5.0 mL de solución de dosificación. Los conejillos de indias fueron sometidos en la cámara de inhalación durante 30 minutos. Durante este tiempo, los conejillos de indias se restringieron a un área de aproximadamente 110 cm cuadrados. Este espacio se adecuó para que los animales se voltearan libremente, se repusieran por sí mismos, y se permitiera el aseo. Después de 20 minutos de aclimatación, los conejillos de indias se expusieron a un aerosol generado a partir de un LS Star Nebulizer Set (Modelo 22F51, PARI Respiratory Equipment, Inc. Midlothian, VA) dirigido mediante aire casero a una presión de 22 psi (1053.6 Pa). Después de completar la nebulización, los conejillos de indias se evaluaron a las 1.5, 6,12, 24, 48, o 72 horas después del tratamiento.

Los conejillos de indias se anestesiaron una hora antes de la prueba con una inyección intramuscular (IM) de una mezcla de cetamina 43.75 mg/kg, xilazina 3.5 mg/kg, y acepromazina 1.05 mg/kg en un volumen de 0.88 mL/kg. Los animales se colocaron del lado ventral sobre una sábana calentada (37 °C) a 20 grados de inclinación con sus cabezas en una pendiente hacia abajo. Se insertó una almohadilla de gasa 4-ply de 2 x 2 pulgadas (esponjas Nu-Gauze General-use, Johnson and Johnson, Arlington, TX) en la boca del conejillo de indias. Cinco minutos más tarde, se administró el agonista muscarínico pilocarpina (3.0 mg/kg, s.c.) y la almohadilla de gasa se desechó inmediatamente y se reemplazó por una nueva gasa previamente pesada. Se recolectó la saliva durante 10 minutos,

tiempo al cabo del cual la almohadilla de gasa se pesó y se registró la diferencia en peso para determinar la cantidad de saliva acumulada (en mg). Se calculó la cantidad promedio de saliva recolectada para animales que recibieron el vehículo y cada dosis del compuesto se prueba. El promedio del grupo del vehículo se consideró el 100% de salivación. Los resultados se calcularon utilizando resultados promedios ($n = 3$ o mayor). Los intervalos de confianza (95%) se calcularon para cada dosis en cada punto de tiempo utilizando ANOVA de dos vías. Este modelo es una versión modificada del procedimiento descrito en Rechter, "Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-inducedsalivation" (Estimación de los efectos de fármacos anticolinérgicos en ratones por antagonismos contra la salivación inducida por pilocarpina) *Ata Pharmacol Toxicol*, **1996**, 24 : 243-254.

El peso promedio de saliva en los animales tratados con vehículo, en cada tiempo de pre-tratamiento, se calculó y utilizó para computar el % de inhibición de la salivación, en el tiempo de pre-tratamiento correspondiente, en cada dosis. Los datos de inhibición dosis-respuesta se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando GraphPad Prism, versión 3.00 para *Windows* (*GraphPad Software*, *San Diego*, *California*) para estimar la ID_{50} anti-sialagoga (dosis requerida para inhibir el 50% de la salivación producida por pilocarpina). La ecuación que se utilizó es la siguiente:

$$Y = \text{Min} + (\text{Max}-\text{Min})/(1 + 10^{((\log ID50 - X) * \text{pendiente})})$$

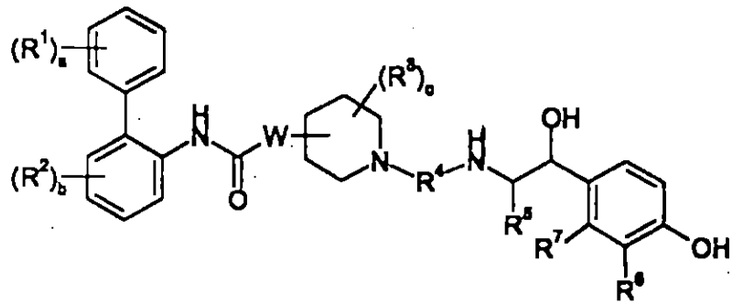
donde X es el logaritmo de la dosis, Y es la respuesta (% de inhibición de salivación). Y comienza en un Min y se aproxima asintóticamente a un Max con una forma sigmoidea.

La proporción de la ID_{50} anti-sialagoga a la ID_{50} broncoprotectora se utilizó para computar el índice aparente de selectividad de pulmón del compuesto de prueba. Generalmente, los compuestos que tienen un índice aparente de selectividad de pulmón mayor que aproximadamente 5 son preferidos. En este ensayo, el compuesto del Ejemplo 3 tiene un índice aparente de selectividad de pulmón mayor que 5.

Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a aspectos específicos o realizaciones de la misma, se comprenderá por aquellos normalmente versados en el arte que varios cambios pueden ser realizados o equivalentes pueden ser sustituidos sin alejarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Adicionalmente, hasta el grado permitido por los estatutos aplicables y las regulaciones de patente y, todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente aquí citados son incorporados por este medio por referencia en su conjunto en el mismo grado como si cada documento hubiera sido incorporado individualmente por referencia aquí.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^{3c}$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$; o dos grupos R^3 están unidos para formar alquileno(1-3C), alquenileno(2-3C) u oxiran-2,3-diilo;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), flúor, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C),-O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), $-S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)$-, $-C(O)N(Q^b)$-, $-N(Q^c)S(O)_2$-, $-S(O)_2N(Q^d)$-, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, $-OC(O)N(Q^i)$-, $-N(Q^j)C(O)O$- y $-N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 16;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

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

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

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

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

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, está en el rango de 8 a 14.

3. El compuesto de la Reivindicación 2, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, es 8, 9, 10 u 11.

4. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde W está unido al anillo piperidina en la posición 4- con respecto al átomo de nitrógeno.

5. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde a, b, y c son cada uno 0, y W^a y R^5 son ambos hidrógeno.

6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde W representa 0.

7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R^6 es -NHCHO o $-CH_2OH$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman -NHC(O)-CH=CH-, -CH=CH-C(O)-NH-, $-CH_2-CH_2-C(O)NH-$ o $-NHC(O)-CH_2-CH_2-$.

8. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es un grupo divalente de formula: $-(R^{4a})_d-$ en donde R^{4a} es alquileno(4-10C).

9. El compuesto de la Reivindicación 8, en donde R^4 es $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9$, y $-(CH_2)_{10}-$.

10. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde R^{4a} es alquileno(1-10C), A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

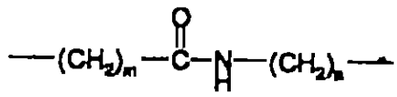
11. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-Q-(A^2)_m-(R^{4d})_f-$$

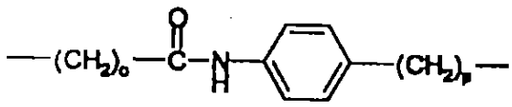
en donde Q es -O- o -N(Q^k)-; Q^k es hidrógeno o alquilo(1-3C); R^{4a} es alquileno(1-10C); A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

12. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde Q es -N(Q^a)C(O)- o -C(O)N(Q^b)-.

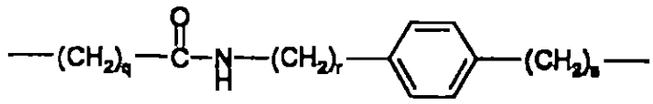
13. El compuesto de la Reivindicación 12, en donde R^4 es seleccionado de:



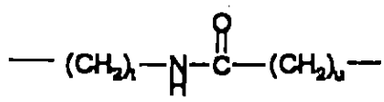
en donde m es un entero de 2 a 10; y n es un entero de 2 a 10; siempre y cuando que m + n sea un entero de 4 a 12;



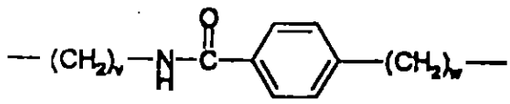
en donde o es un entero de 2 a 7; y p es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que o + p sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



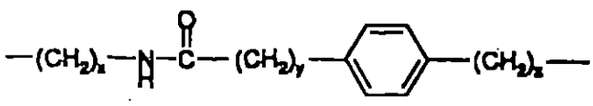
en donde q es un entero de 2 a 6; r es un entero de 1 a 5; y s es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que q + r + s sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -S(O)$_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



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;

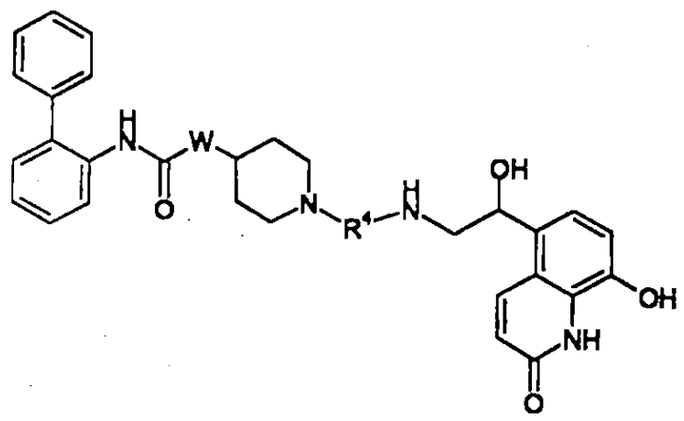


en donde v es un entero de 2 a 7; y w es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que v + w sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -S(O)$_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y



en donde x es un entero de 2 a 6; y es un entero de 1 a 5; y z es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que x + y + z sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -S(O)$_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

14. Un compuesto de formula II:



II

en donde

W representa O o NW^8;

W^8 es hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^4 es un grupo divalente de formula

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con

1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C), -O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C), S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), $-S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)$-, $-C(O)N(Q^b)$-, $-N(Q^c)S(O)_2$-, $-S(O)_2N(Q^d)$-, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, $-OC(O)N(Q^i)$- y $-N(Q^j)C(O)O$-, $-N(Q^k)$;

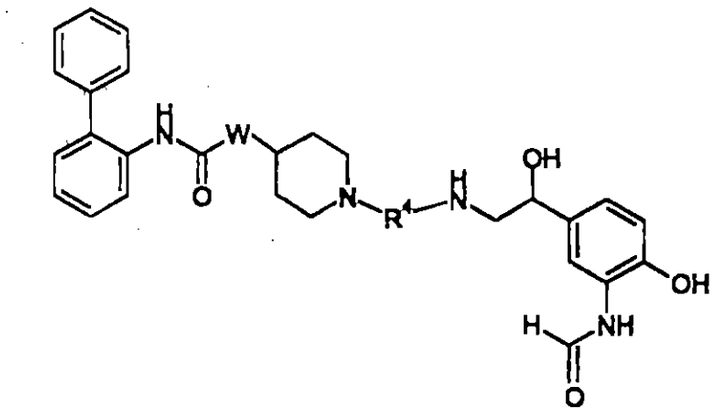
Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

15. Un compuesto de formula III:



III

en donde

W representa O o NW^a;
W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^4 es un grupo divalente de formula

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-,

heteroarileno(2-9C), -O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C), S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(Q^a)C(O)$-, -$C(O)N(Q^b)$-, -$N(Q^c)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(Q^d)$-, -$N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, -$N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, -$OC(O)N(Q^i)$- y -$N(Q^j)C(O)O$-, -$N(Q^k)$;

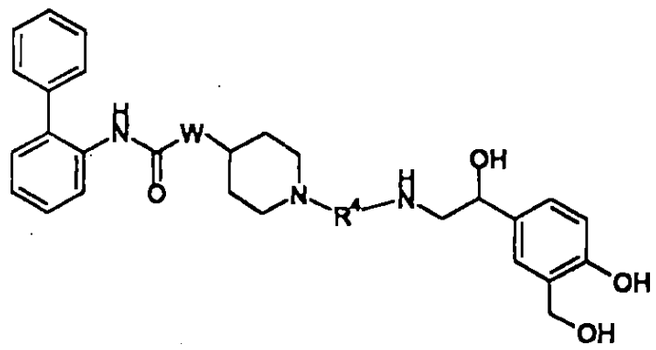
Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

16. Un compuesto de formula IV:



IV

W representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^4 es un grupo divalente de formula

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C), -O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no

sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C), S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(Q^a)C(O)$-, -$C(O)N(Q^b)$-, -$N(Q^c)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(Q^d)$-, -$N(Q^e)C(O)N(Q^f)$-, -$N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)$-, -$OC(O)N(Q^i)$- y -$N(Q^j)C(O)O$-, -$N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquileno(1-4C)-A^4; en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi (1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C); en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato o estereoisómero de este.

17. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido está en el rango de 8 a 14.

18. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 es 8, 9, 10 u 11.

19. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde W representa 0.

20. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es un grupo divalente de formula: $-(R^{4a})^d-$ en donde R^{4a} es alquileno(4-10C).

21. El compuesto de la Reivindicación 20, en donde R^4 es $-(CH_2)_8-$, $-(CH_2)_9-$, y $-(CH_2)_{10}-$.

22. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde R^{4a} es alquileno(1-10C), A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

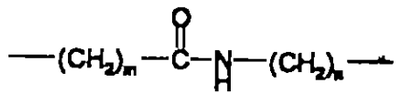
23. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-Q-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

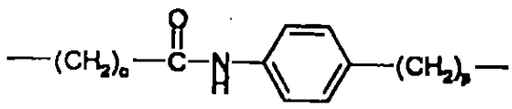
en donde Q es -O- o $-N(Q^k)-$; Q^k es hidrógeno o alquilo(1-3C); R^{4a} es alquileno(1-10C); A^2 es arileno(6-10C) o heteroarileno(2-9C); y R^{4d} es alquileno(1-10C).

24. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde Q es $-N(Q^a)C(O)-$ o $-C(O)N(Q^b)-$.

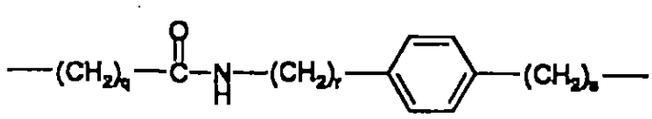
25. El compuesto de la Reivindicación 24, en donde R^4 es seleccionado de:



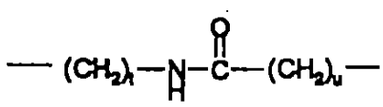
en donde m es un entero de 2 a 10; y n es un entero de 2 a 10; siempre y cuando que m + n sea un entero de 4 a 12;



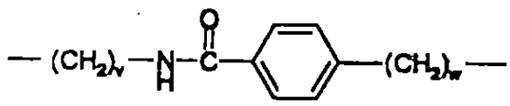
en donde o es un entero de 2 a 7; y p es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que o + p sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



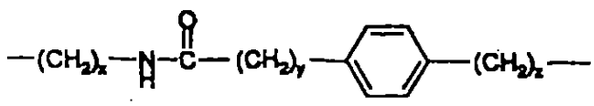
en donde q es un entero de 2 a 6; r es un entero de 1 a 5; y s es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que q + r + s sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;



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 donde v es un entero de 2 a 7; y w es un entero de 1 a 6; siempre y cuando que v + w sea un entero de 3 a 8; y en donde el grupo fen-1,4-ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi; y



en donde x es un entero de 2 a 6; y es un entero de 1 a 5; y z es un entero de 1 a 5; siempre y cuando que x + y + z sea un entero de 4 a 8; y en donde el grupo fen-1,4ileno está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), -$S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxl, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi.

26. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 14, 15 o 16, en donde R^4 es seleccionado de:

-$(CH_2)_7$-;
-$(CH_2)_8$-;
-$(CH_2)_9$-;
-$(CH_2)_{10}$-;
-$(CH_2)_{11}$-;
-$(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_5$-;
-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)(CH_2)_5$-;
-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)CH_2-;
-$(CH_2)_2NHC(O)$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH(CH_2)_5$;

-$(CH_2)_3NHC(O)NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(ciclohex-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(ciclopent-1,3-ileno)-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[-$(CH_2)_2C(O)$](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-ciclopent-1,3-ileno)-;

1-[-$(CH_2)_2NHC(O)$](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

-CH_2-(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(pirid-2,6-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(*cis*-ciclopent-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)-(isómero-(*S*));

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)C*H(CH_3)-(isómero-(*R*));

2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)C(O)$(CH_2)_4$-;

2-[(*S*)-(-CH_2-](pirrolidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(4-clorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(4-metilfen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(6-clorofen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(2-clorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(2,6-diclorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)NHCH_2$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

4-[-CH_2-](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2C(O)N(CH_2CH_3)$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_2NHC(O)$(piperidin-4-il)-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2NHC(O)$(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(3-nitrofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)-;

1-[-CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)-;

5-[-$(CH_2)_2$NHC(O)](pirid-2-il)CH_2-;

-CH_2-(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-CH_2-(tien-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(3-clorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-(CF_3O-)fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2S(O)_2NH(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-yodofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-5-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-cloro-6-metilfen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)S(O)_2$(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-bromofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,2-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[CH_2(2-fluorofen-1,3-ileno)CH_2](piperidin-4-il)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metoxifen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_5$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

4-[-$(CH_2)_2$-](piperidin-1-il)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(fen-1,4-ileno)CH$(CH_3)(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-fluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,3-ileno)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,5-difluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

1-[-CH_2(pirid-2,6-ileno)CH_2](piperidin-4-il)CH_2-;

-$(CH_2)_3$NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$NH(naft-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3$](piperidin-1,il)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

2-[-$(CH_2)_2$](bencimidazol-5-il)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_4$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)$(CH_2)_5$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_5$NHC(O)NH(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N$(CH_3)(CH_2)_2$(*cis*-ciclohex-1,4-ileno)-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,3,5,6-tetrafluorofen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2,6-diyodofen-1,4-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_3$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_4$-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)$(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$NHC(O)NHCH_2(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NH(2-metilfen-1,4-ileno)CH_2-;

1-[-$(CH_2)_3$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$](piperidin-4-il)-CH_2-;

-$(CH_2)_2$C(O)NHCH_2(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$N(CH_3)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$O(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,2-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)CH_2O(fen-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(fur-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(fen-1,4-ileno)NHC(O)(tien-2,5-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)NHC(O)(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_3O$(fen-1,3-ileno)CH_2-;

-$CH_2CH(OH)CH_2NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_4NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$CH_2NHC(O)CH_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2NHC(O)CH_2$-;

-$(CH_2)_2C(O)NHCH_2$(*trans*-ciclohex-1,4-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5$-;

-$(CH_2)_2O$(fen-1,3-ileno)$O(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_2O$(fen-1,2-ileno)$O(CH_2)_2$-;

-CH_2(fen-1,2-ileno)O(fen-1,2-ileno)CH_2-;

-$(CH_2)_2CONH(CH_2)_6$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_4$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(furan-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_2N(CH_3)C(O)NH$(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

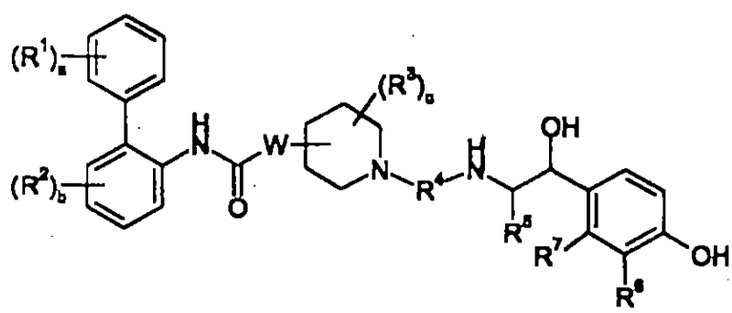
4-[-$(CH_2)_2$](piperidin-1-il)C(O)NH(fen-1,4-ileno)$(CH_2)_2$-;

-$(CH_2)_3$(fen-1,3-ileno)$(CH_2)_3$-;

-$(CH_2)_3$(tetrahidrofuran-2,5-ileno)$(CH_2)_3$-; y

-$(CH_2)_2O$(fen-1,4-ileno)C(O)$(CH_2)_2$-

27. Un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^3c$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), heteroarileno(2-9C) y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está 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, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$ y $-N(Q^j)C(O)O-$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i y Q^j son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo (3-6C), arilo (6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 8 a 14;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o $-CR^{6C}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman $-NR7^{ac}(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$;

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

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

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

28. Un compuesto seleccionado de:

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

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

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

1-{9-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-ilo)etilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

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

1-bifenil-2-il-3-(1-{9-[2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetilfenil)etilamino]nonil}piperidin-4-il)urea;

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

1-[2-({(1R,3S)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-Cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

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

1-[2-fluoro-3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

1-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-4-il)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-[[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{7-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]heptil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{8-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]octil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxopropil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(3-{5-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil}ureido)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(3-{5-[2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentil}ureido)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

3-[4-(3-bifenil-2-il-ureido)piperidin-1-il]-N-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)propionamida;

1-2-[(6-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piridin-2-ilmetil)carbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-ciclopentanocarbonil}amino)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-ciclohexanocarbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{(S)-1-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-((*S*)-1-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoil}pirrolidin-2-ilmetil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[(*S*)-1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)pirrolidin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{(*R*)-1-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxi-etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-cloro-3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

N-{2-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)-piperidin-1-il]etil}-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzamida;

1-Bifenil-2-il-3-{1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-il)-3-oxo-propil]piperidin-4-il}urea;

3-[4-(3-Bifenil-2-il-ureido)piperidin-1-il]-*N*-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)propionamida;

1-(2-fuoro-3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(2-cloro-5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2,6-dicloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}benzoil)-piperidin-4-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]metil}-benzoilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-3-nitro-benzoil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}-ciclohexilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-({4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexanocarbonil}-metilamino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-fluoro-3-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]piperidin-1-ilmetil}bencil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(6-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piridin-3-carbonil)amino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxi-etilamino]etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-fluoro-3-(4-{2-[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(3-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-trifluorometoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(4-{2-[(*S*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxl-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-yodo-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-6-metilfenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(2-bromo-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-fluoro-3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}piperidin-1-ilmetil)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metoxi-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[5-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)pentil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-1-metil-etil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-fluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2,5-difluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[6-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}piperidin-1-ilmetil)piridin-2-ilmetil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-naftalen-1-ilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[1-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-1H-benzoimidazol-2-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propionilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]-hexanoilamino}ciclohexil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(1-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinilin-5-il)etilamino]propionil}piperidin-4-il)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenil)ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(2-{4-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclohexil}-etil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il) etilamino]metil}-2,6-diyodo-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

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

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]metil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-{2-[3-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}bencil)-ureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-2-metil-fenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(3-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}-bencilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-(2-{[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilamino}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{[2-(3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]metilamino}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)metilamino]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]ciclohexil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]ciclohexil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{1-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-(2-{1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetil]piperidin-4-il}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[1-(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)piperidin-4-il]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)fenil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

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

1-(2-{4-[2-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)acetilamino]fenil}etil)-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}furan-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{4-[(5-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-tiofen-2-carbonil)amino]fenil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)ciclohexil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(3-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenoxi)-propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-hidroxi-3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)butil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-({2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}-metil)fenilcarbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[4-(2-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]acetilamino}-etil)fenilcarbamoil]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-(2-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}-etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[2-(2-{2-[(*S*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etoxi}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-il)etilamino]metil}fenoxi)bencil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]hexilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-({(1*R*,3*S*)-3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]ciclopentanocarbonil}amino)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}furan-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{2-[3-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenil)-1-metilureido]etil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-[3-(3-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}fenil)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[3-(5-{3-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]propil}tetrahidrofuran-2-il)propil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etilcarbamoil}fenoxi)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

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

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il éster del ácido (2'-fluorobifenil-2-il)carbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido (3'-cloro-3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido (3',5'-dicloro-3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-piperidin-4-il éster del ácido (3,5-difluorobifenil-2-il)carbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-Hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-fenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}fenilcarbamoil)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{9-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxi-fenil)-2-hidroxietilamino]nonil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il) etilamino]pentilcarbamoil}-etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-(2-{5-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]pentilcarbamoil}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{6-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-il)etilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{6-[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]hexanoilamino}etil)-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-benzoilamino)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(4-{[(*R*)-2-(3-formilamino-4-hidroxifenil)-2-hidroxietilamino]metil}benzoilamino)-etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-{3-[4-(4-{2-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]etil}fenilamino)fenil]propil}-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}fenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

1-[2-(2-cloro-4-{[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]-4-metilpiperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

4-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano;

8-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

7-(Bifenil-2-ilcarbamoiloxi)-9-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)-etilamino]nonil}-9-metil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano; y

9-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]nonil}-3-oxa-9-aza-triciclo[3.3.1.0*2,4*]non-7-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

29. 1-{9-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-5-il)etilamino]nonil}piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

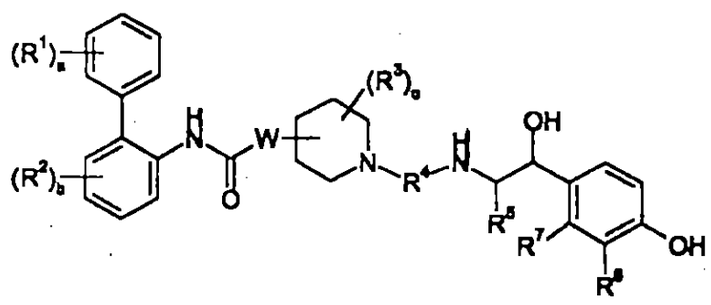
30. 1-(2-{5-[(*R*)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]pentilcarbamoil}etil)piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este.

31. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30.

32. La composición farmacéutica de la Reivindicación 31, en donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-inflamatorio esteroidal.

33. La composición farmacéutica de la Reivindicación 31, en donde la composición comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor PDE_4.

34. Un proceso para preparar un compuesto de formula I:



I

en donde:

a es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^1 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{1a}$, $-C(O)OR^{1b}$, $-SR^{1c}$, $-S(O)R^{1d}$, $-S(O)_2R^{1e}$ y $-NR^{1f}R^{1g}$;

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

b es 0 o un entero de 1 a 3;

cada R^2 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinilo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{2a}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2d}$, $-S(O)_2R^{2e}$ y $-NR^{2f}R^{2g}$;

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

W está unido a la posición 3- o 4- con respecto al átomo de nitrógeno átomo en el anillo piperidina, y representa O o NW^a;

W^a es hidrógeno o alquilo(1-4C);

c es 0 o un entero de 1 a 4;

cada R^3 es seleccionado independientemente de alquilo(1-4C), alquenilo(2-4C), alquinllo(2-4C), cicloalquilo(3-6C), ciano, halo, $-OR^{3a}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-SR^3c$, $-S(O)R^{3d}$, $-S(O)_2R^{3e}$ y $-NR^{3f}R^{3g}$; o dos grupos R^3 están unidos para formar alquileno(1-3C), alquenileno(2-3C) u oxiran-2,3-diilo;

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

R^4 es un grupo divalente de formula:

$-(R^{4a})_d-(A^1)_e-(R^{4b})_f-Q-(R^{4c})_g-(A^2)_h-(R^{4d})_i-$

en donde

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

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} son cada uno seleccionado independientemente de alquileno(1-10C), alquenileno(2-10C) y alquinileno(2-10C), en donde cada grupo alquileno, alquenileno o alquinileno está no sustituido o sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), fluoro, hidroxi, fenilo y fenil-alquilo(1-4C);

A^1 y A^2 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquileno(3-7C), arileno(6-10C), -O-arileno(6-10C), arileno(6-10C)-O-, heteroarileno(2-9C),-O-heteroarileno(2-9C), heteroarileno(2-9C)-O- y heterocicleno(3-6C), en donde cada cicloaquileno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), y cada grupo arileno, heteroarileno o heterocicleno está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C), alcoxi(1-4C), -S-alquilo(1-4C), -S(O)-alquilo(1-4C), $-S(O)_2$-alquilo(1-4C), -C(O)Oalquilo(1-4C), carboxi, ciano, hidroxi, nitro, trifluorometilo y trifluorometoxi;

Q es seleccionado de un enlace, -O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2$-, $-N(Q^a)C(O)-$, $-C(O)N(Q^b)-$, $-N(Q^c)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(Q^d)-$, $-N(Q^e)C(O)N(Q^f)-$, $-N(Q^g)S(O)_2N(Q^h)-$, $-OC(O)N(Q^i)-$, $-N(Q^j)C(O)O-$ y $-N(Q^k)$;

Q^a, Q^b, Q^c, Q^d, Q^e, Q^f, Q^g, Q^h, Q^i, Q^j y Q^k son cada uno seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo(1-6C), A^3 y alquilen(1-4C)-A^4, en donde el grupo alquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, hidroxi y alcoxi(1-4C); o junto con el átomo de nitrógeno átomo y el grupo R^{4b} o R^{4c} al cual están unidos, forman un grupo azacicloalquileno de 4-6 miembros;

A^3 y A^4 son cada uno seleccionado independientemente de cicloalquilo(3-6C), arilo(6-10C), heteroarilo(2-9C) y heterociclilo(3-6C), en donde cada cicloalquilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4

sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C) y cada grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo está no sustituido o sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(1-4C) y alcoxi(1-4C);

siempre y cuando el número de átomos contiguos en la cadena más corta entre los dos átomos de nitrógeno a los cuales R^4 está unido, esté en el rango de 4 a 14;

R^5 representa hidrógeno o alquilo(1-4C);

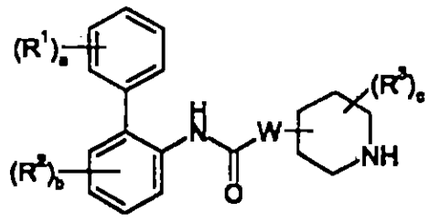
R^6 es $-NR^{6a}CR^{6b}(O)$ o $-CR^{6C}R^{6d}OR^{6e}$ y R^7 es hidrógeno; o R^6 y R^7 juntos forman $-NR7^{ac}(O)-CR^{7b}=CR^{7c}-$, $-CR^{7d}=CR^{7e}-C(O)-NR^{7f}-$, $-NR^{7g}C(O)-CR^{7h}R^{7i}-CR^{7j}R^{7k}-$ o $-CR^{7l}R^{7m}-CR^{7n}R^{7o}-C(O)-NR^{7p}-$;

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

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

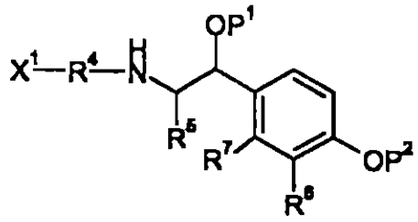
o un estereoisómero de este; el proceso comprende:

(a) la reacción de un compuesto de formula 1:



1

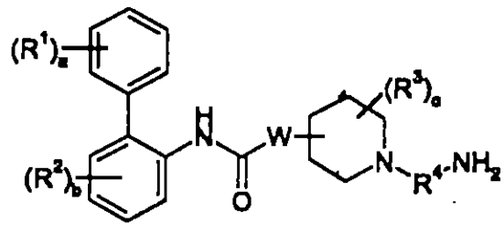
o una sal de este; con un compuesto de formula 2:



2

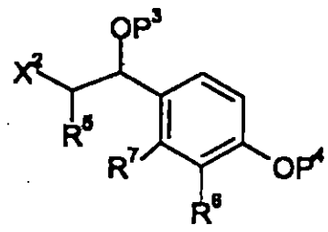
en donde X^1 representa un grupo saliente, y P^1 y P^2 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

(b) la reacción de un compuesto de formula 3:



3

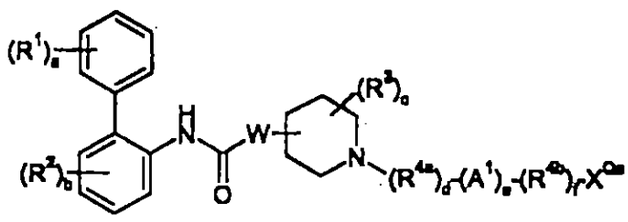
o sal de este; con un compuesto de formula 4:



4

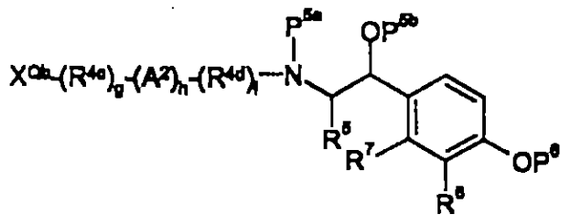
en donde X^2 representa u grupo saliente, y P^3 y P^4 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

(c) acoplamiento de un compuesto de formula 5:



5

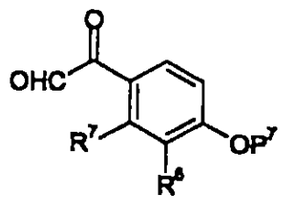
con un compuesto de formula 6:



6

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

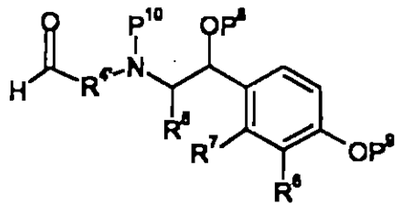
(d) para un compuesto de formula I, en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno, la reacción de un compuesto de formula 3 con un compuesto de formula 7:



7

o un hidrato de este (e.g., un glioxal), en presencia de un agente reductor, en donde P^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

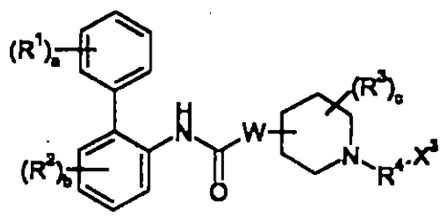
(e) la reacción de un compuesto de formula 1 con un compuesto de formula 8:



8

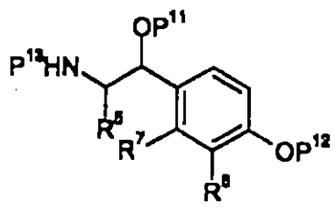
o un hidrato de este, en presencia de un agente reductor, en donde P^8 y P^9 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, P^{10} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino, y $R^{4'}$ representa un residuo que, junto con el carbono al cual está unido, produce un grupo R^4 a la terminación de la reacción;

(f) la reacción de un compuesto de formula 9:



9

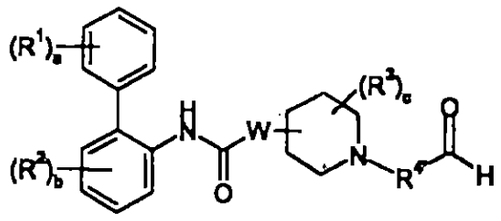
en donde X^3 representa un grupo saliente, con un compuesto de formula 10:



10

en donde P^{11} y P^{12} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, y P^{13} representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de amino; o

(g) la reacción de un compuesto de formula **11**:



11

o un hidrato de este; en donde $R^{4'}$ representa un residuo que, junto con el carbono al cual está unido, produce un grupo R^4 a la terminación de la reacción; con un compuesto de formula **10** en presencia de un agente reductor; y luego

remover cualquier grupo protector P^1, P^2, P^3, P^4, P^{5a}, P^{5b}, P^6, P^7, P^8, P^9, P^{10}, P^{11}, P^{12} o P^{13} para proveer un compuesto de formula I.

35. El proceso de la Reivindicación 34, en donde el proceso comprende además la formación de una sal afarmacéuticamente aceptable del compuesto de formula I.

36. El producto preparado mediante el proceso de la Reivindicación 34 o 35.

37. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 para uso en terapia o como un medicamento.

38. Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 30 para el tratamiento de un desorden pulmonar.

39. El medicamento que contiene un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

460
462

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05675299 [redacted] Folios: 461
Fecha (AMD): 2005-08-10 17:01:58
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 217
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha agosto 10 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

461

463

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
THERAVANCE INC.

REFERENCIA	Radicación No.	5 79299
	Solicitud internacional	US2004/004449
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9473

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 OCT. 2005
adpal