



Organización y
Digitalización CSA Ltda

cc



OF

Rya

OK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-34044
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE SULFONAMIDA COMO AGONISTAS
ADRENERGICOS Y ANTAGONISTAS MUSCARINICOS

SOLICITANTE: PFIZER LIMITED

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 02 de Abril de 2009

99/



No. 09-034044-00000-0000

Fecha: 2009-04-02 11:36:45 Dep. 2020 NUECREACIÓN
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000033

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER LIMITED

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT13 9 NJ Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Lyn Howard JONES, 2) Graham LUNN, 3) David Anthony
PRICE

Dirección: 1 y 2) Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ Gran Bretaña;
3) Eastern Point Road, Groton, CT 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Británicos

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/002896

Fecha

Septiembre 21, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/041095

Fecha

Abril 10, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE SULFONAMIDA COMO AGONISTAS ADRENERGICOS
Y ANTAGONISTAS MUSCARINICOS

Clasificación Internacional (51) C07D 211/46, A61K 31/435, A61P 11/00, A61P
11/06

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Octubre 4, 2006	60/828,099

9

Comprobante de pago No. 09-22,736

Fecha Marzo 24 de 2009

10

ANEXOS☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-129.345

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

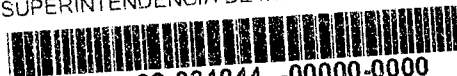
FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034044- -00000-0000

Fecha: 2009-04-02 11:36:45 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 22,736
FECHA : MARZO 24 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110361134	20/03/2009	3,684,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

M

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian



SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 22.2
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN NO. 0138 11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS MUÑOZ REYES
C. C. R. 1.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número NYC-10404952A
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRO No. 01880 FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL LIBERTAD

Apostille

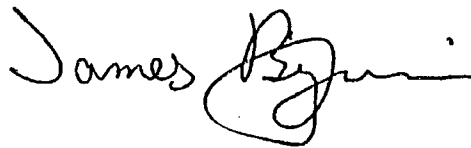
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

X

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

COLOMBIA

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Zaava Ravi
Jacqueline Chaparrón
Jose Luis Londono
Camilo Alvarado
Felipe Mendez
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo
Of. Com.
Guillermo Chahin
Graciela Mel

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

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

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

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 11th day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/041095 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 211/46 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(74) Agents: DROUIN, Stéphane et al.; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(21) International Application Number:

PCT/IB2007/002896

(22) International Filing Date:

21 September 2007 (21.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/828,099 4 October 2006 (04.10.2006) US

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

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

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

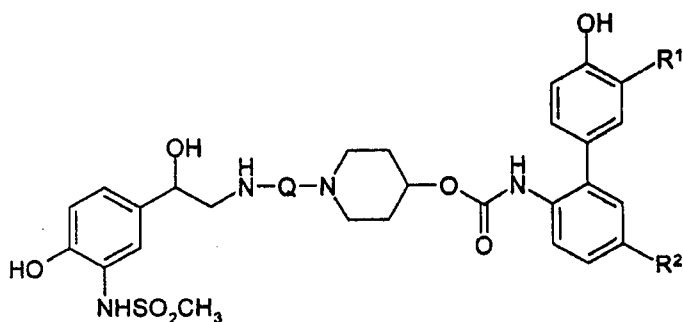
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JONES, Lyn, Howard [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). LUNN, Graham [GB/GB]; Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). PRICE, David, Anthony [GB/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES AS ADRENERGIC AGONISTS AND MUSCARINIC ANTAGONISTS



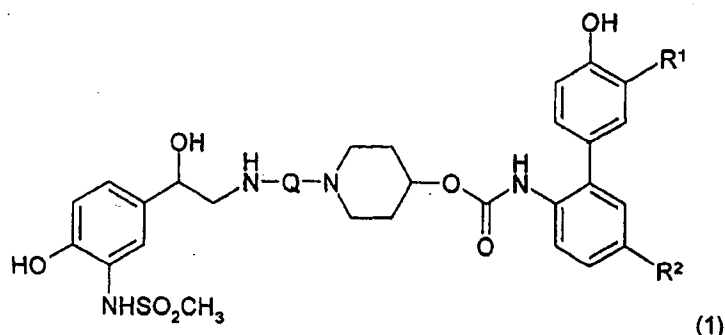
(1)

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

WO 2008/041095 A1

SULFONAMIDE DERIVATIVES AS ADRENERGIC AGONISTS AND MUSCARINIC ANTAGONISTS

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

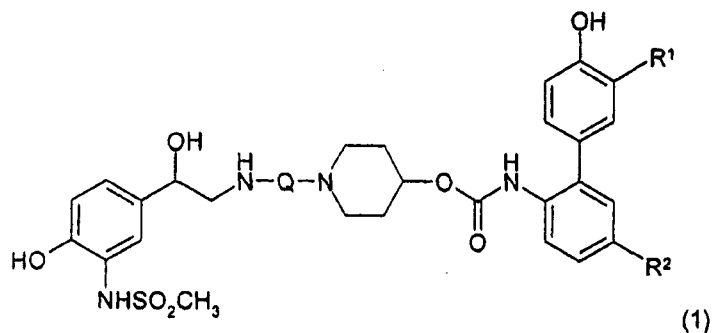


- 5 in which R¹, R² and Q have the meanings indicated below, and to processes and intermediates for the preparation of, compositions containing and the uses of such derivatives.

- B₂ adrenergic agonists and cholinergic muscarinic antagonists are well-established therapeutic agents for the treatment of obstructive respiratory diseases such as COPD and asthma.
- 10 Currently used inhaled β₂ agonists include both short acting agents such as salbutamol (q.i.d.), and terbutaline (t.i.d) and longer acting agents such as salmeterol, and formoterol (b.i.d.) and produce bronchodilation via stimulation of adrenergic receptors on airway smooth muscle. Inhaled Muscarinic antagonists in clinical use include the short acting ipratropium bromide (q.i.d.), oxitropium bromide (q.i.d) and the long acting tiotropium (q.d.). Muscarinic antagonists
- 15 produce bronchodilation by inhibiting the cholinergic tone of airways primarily by antagonising the action of acetylcholine on muscarinic receptors present on airway smooth muscle. A number of published studies have demonstrated that the combined administration of inhaled β₂ agonists with inhaled muscarinic antagonists (whether short or long acting) to patients with obstructive lung disease results in superior improvements in lung function, symptoms and quality of life
- 20 measures compared to patients receiving either single class of agent alone. Studies to date have been restricted to combination studies with single 'pharmacology agents,' however combination of both pharmacologies within a single molecule would be desirable as this could yield increased bronchodilator efficacy with similar therapeutic index to the single agents or similar efficacy with superior therapeutic index. In addition, combining both pharmacologies in a
- 25 single molecule would allow the potential for combination with anti-inflammatory agents thus giving a triple therapy from a single inhaler. Accordingly, there is a need for novel compounds active as beta 2 agonist and M3 antagonists that would have an appropriate pharmacological profile, for example in terms of potency, selectivity, pharmacokinetics, safety, systemic exposure or duration of action. In particular, there is a need for compounds suitable for an administration
- 30 by the inhalation route. In this context, the present invention relates to novel compounds active as β₂ agonists and muscarinic antagonists.

12

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

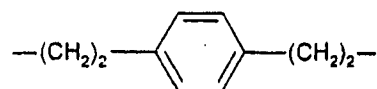


wherein

R¹ is halo,

5 R² is H or halo, and,

Q is selected from $-(CH_2)_6-$ or



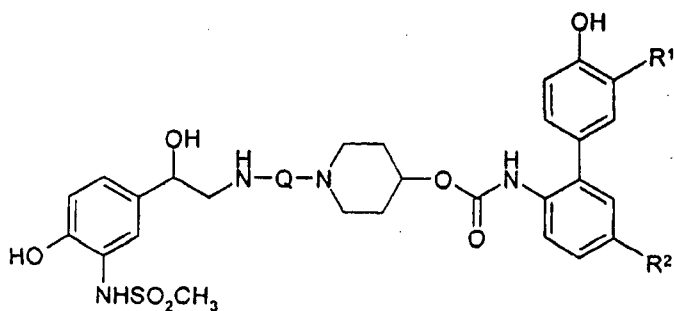
or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof.

10 In the here above general formula (1), halo denotes a halogen atom selected from the group consisting of fluoro, chloro, bromo and iodo in particular fluoro or chloro.

The compounds of formula (1) are β_2 adrenergic receptor agonists and muscarinic receptor antagonists that are particularly useful for the treatment of diseases and/or conditions involving said receptors, by showing excellent potency, in particular when administered via the inhalation route.

15

The compounds of the formula (1)

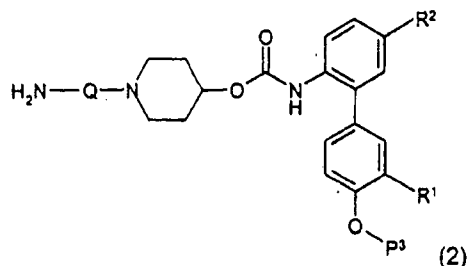


20

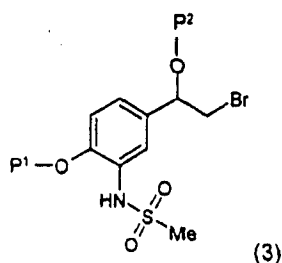
can be prepared using conventional procedures such as by the following illustrative methods in which R¹, R² and Q are as previously defined for the compounds of the formula (1) unless otherwise stated.

13

The amine derivative of the formula (1) may be prepared by reaction of an amine of formula (2):



wherein R^1 , R^2 and Q are as previously defined, with a bromide of formula (3):

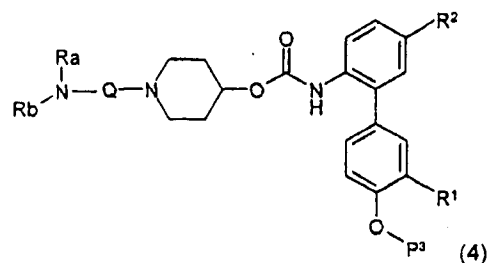


- 5 wherein P^1 and P^2 are suitable hydroxyl protecting groups. Preferably P^1 is benzyl and P^2 is TBDMS. P^3 is an optional suitable hydroxyl protecting group. Preferably, P^3 is benzyl.

In a typical procedure, the amine of formula (2) is reacted with a bromide of formula (3) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base
10 (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours. The protecting groups can then be removed using standard methodology for cleaving oxygen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

- 15 The bromide of formula (3) may be prepared according to the method of WO 2005/080324.

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

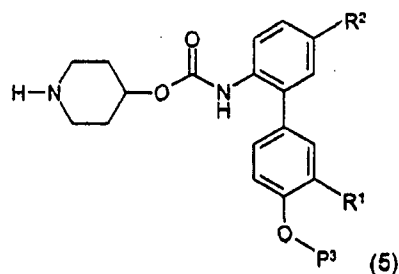


- 20 wherein Ra and Rb represent any suitable substituents so that the bonds between N and Ra and N and Rb may be easily cleaved to give the free amine of formula (2) using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups such as those found in the text book T. W.

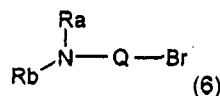
M

Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981. For example Ra and Rb could be selected from allyl, benzyl, t-butyl carbamate or when joined together to form phthalimide.

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

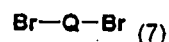


with a bromide of formula (6):



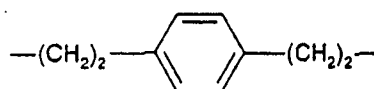
- In a typical procedure, the amine of formula (5) is reacted with a bromide of formula (6), optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulfoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours.

- The bromide of formula (6) may be prepared from the corresponding dibromide of formula (7) and the corresponding amine nucleophile RaRbNH wherein Ra and Rb represent any suitable substituents so that the bonds between N and Ra and Rb may be easily cleaved.

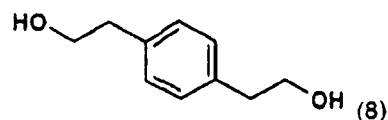


- In a typical procedure the bromide (7) is reacted with the sodium salt of phthalimide or di-tert-butyl iminodicarbonate in a solvent such as dimethyl sulfoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran at a temperature comprised between 0°C and 150°C for 6-48 hours.
- The dibromide of formula (7) where Q is $-(CH_2)_6-$ is commercially available.

The dibromide of formula (7) where Q is

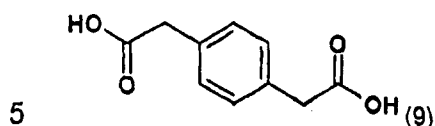


may be prepared from the corresponding diol of formula (8):



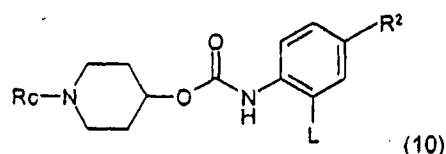
In a typical procedure the diol (8) is treated with a suitable brominating reagent such as PBr_3 or HBr optionally in the presence of a solvent (eg chloroform, dichloromethane, tetrahydrofuran) at a temperature between comprised between 0°C and 150°C for 6-48 hours.

The diol (8) may be prepared from the commercially available diacid (9):



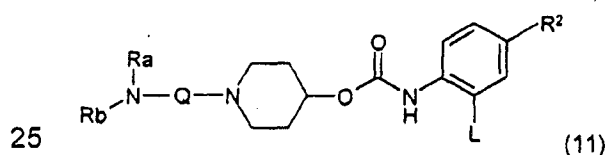
In a typical procedure the diacid (9) is treated with a suitable reducing reagent such as lithium aluminium hydride or borane in the presence of a solvent (eg chloroform, dichloromethane, tetrahydrofuran, diethyl ether) at a temperature between comprised between -78°C and 150°C for 1-48 hours.

- 10 The amine (5) may be prepared from the bromide of formula (10) and the commercially available aryl boronic acid.



R_c is selected so that it may be easily cleaved to give the free amine of formula (5). L is a leaving group, preferably bromo or iodo.

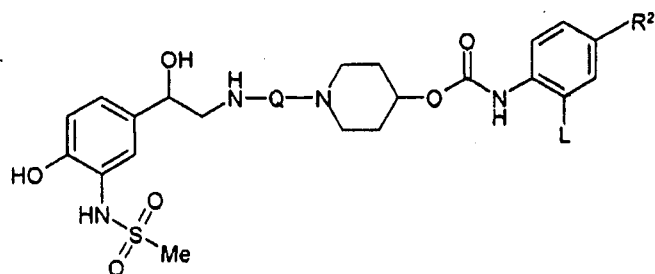
- 15 In a typical procedure, the aryl halide of formula (10) is reacted with aryl boronic acid in the presence of a suitable palladium catalyst (palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) in a solvent (e.g. toluene, benzene, hexane, dimethoxyethane, *N,N*-dimethylformamide) in the presence of a base (e.g. sodium hydrogencarbonate, caesium carbonate, triethylamine). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 80°C and 110°C for 4 to 16 hours. R_c is then cleaved using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.
- 20 Alternatively the amine of formula (4) may be prepared from the corresponding protected amine of formula (11) and the commercially available boronic acid.



- In a typical procedure, the aryl halide of formula (11) is reacted with aryl boronic acid in the presence of a suitable palladium catalyst (palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) in a solvent (e.g. toluene, benzene, hexane, dimethoxyethane, *N,N*-dimethylformamide) in the presence of a base (e.g. sodium hydrogencarbonate, caesium carbonate, triethylamine). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 80°C and 110°C for 4 to 16 hours.
- 30

16

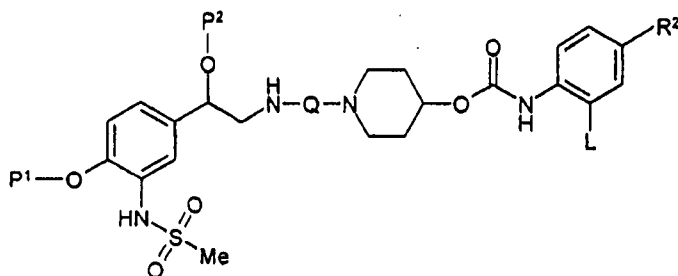
Alternatively the compound of formula (1) can be prepared from the corresponding bromide of formula (12) and the commercially available boronic acid.



(12)

- In a typical procedure, the aryl halide of formula (12) is reacted with aryl boronic acid in the presence of a suitable palladium catalyst (palladium acetate/ tri-*ortho*-tolylphosphine of formula Pd(OAc)₂/P(o-Tol)₃) in a solvent (e.g. toluene, benzene, hexane, dimethoxyethane, *N,N*-dimethylformamide) in the presence of a base (e.g. sodium hydrogencarbonate, caesium carbonate). Preferably, the reaction is carried out at a temperature comprised between 80°C and 110°C for 4 to 16 hours. Optionally the hydroxyls and basic centre may be protected using standard methodology such as those found in the text book T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

The bromide of formula (12) may be prepared from the corresponding protected compound of formula (13):



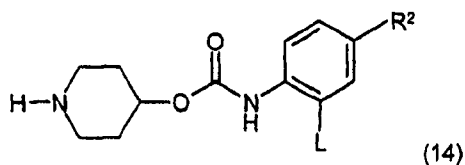
(13)

- wherein P¹ and P² are suitable hydroxyl protecting groups. Preferably P¹ is benzyl and P² is TBDMS.

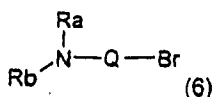
The protecting groups may be easily cleaved to give the bromide of formula (12) using standard methodology for cleaving hydroxy protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

- The bromide of formula (13) may be prepared from the bromide of formula (3) and the deprotected amine of formula (11) where R_a and R_b = H. In a typical procedure, the amine of formula (11) is reacted with a bromide of formula (3) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours.

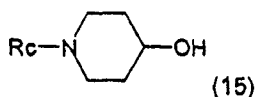
The amine of formula (11) may be prepared from the corresponding amine of formula (14):



with a bromide of formula (6):



- 5 In a typical procedure, the amine of formula (14) is reacted with a bromide of formula (6) optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, propionitrile, acetonitrile), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 80°C and 120°C, for 12 to 48 hours.
- 10 The amine of formula (14) may be prepared from the corresponding protected amine of formula (15) and the corresponding isocyanate.



- The isocyanate can be commercial or prepared as an intermediate from the corresponding amine or carboxylic acid. In a typical procedure the amine (15) is treated with the isocyanate
- 15 optionally in the presence of a solvent or mixture of solvents (e.g. dimethyl sulphoxide, toluene, *N,N*-dimethylformamide, acetonitrile, tetrahydrofuran), optionally in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate) at a temperature comprised between 0°C and 80°C, for 1 to 48 hours. Rc is selected so that it may be easily cleaved to give the free amine of formula (5) using standard methodology for cleaving nitrogen protecting groups such as those found in the text book T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.
 - 20

- For some of the steps of the here above described process of preparation of the compounds of formula (1), it may be necessary to protect potential reactive functions that are not wished to react, and to cleave said protecting groups in consequence. In such a case, any compatible protecting radical can be used. In particular methods of protection and deprotection such as those described by T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) or by P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994), can be used.
- 25
 - 30 All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-

18

known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the examples and preparations hereto.

- Also, the compounds of formula (1) as well as intermediate for the preparation thereof
5 can be purified according to various well-known methods, such as for example crystallization or chromatography.

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

- 10 - R¹ is F or Cl, and/or,
- R² is H, F or Cl, preferably H or F, and/or
- Q is -(CH₂)₉-.

Particularly preferred compounds according to the invention are:

- 15 1-(9-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate,
1-(9-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate, and,
1-(9-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-
20 4-yl (3'-chloro-5-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate,
or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (1) include the acid addition and base salts thereof.

25

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide,
30 hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 1,5-naphthalenedisulfonate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

- 35 Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.
Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

19

For a review on suitable salts, see "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

- 5 Pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (1) may be prepared by one or more of three methods:
- (i) by reacting the compound of formula (1) with the desired acid or base;
 - (ii) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of formula (1) or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or
 - 10 (iii) by converting one salt of the compound of formula (1) to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

- All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionisation in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.
- 15

- The compounds of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and a stoichiometric amount of one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.
- 20

- Included within the scope of the invention are complexes such as clathrates, drug-host inclusion complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. Also included are complexes of the drug containing two or more organic and/or inorganic components which may be in stoichiometric or non-stoichiometric amounts. The resulting complexes may be ionised, partially ionised, or non-ionised. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).
- 25

- Hereinafter all references to compounds of formula (1) include references to salts, solvates and complexes thereof and to solvates and complexes of salts thereof.
- 30

- The compounds of the invention include compounds of formula (1) as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of formula (1).
- 35

As indicated, so-called 'pro-drugs' of the compounds of formula (1) are also within the scope of

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

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

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include:

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

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

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

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

accordance with the invention include

- (i) where the compound of formula (1) contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR¹ → -NH₂), and
- (ii) where the compound of formula (1) contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph → -PhOH).

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

21

racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

5

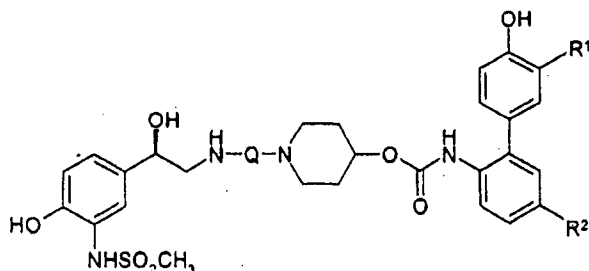
Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

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

- Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0
- 20 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

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

According to one aspect of the present invention, the (*R*)-stereoisomer of the formula below, wherein R^1 , R^2 and Q are as defined in claim 1 is preferred:



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

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as ^2H and ^3H , carbon, such as ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine, such as ^{36}Cl , fluorine, such as ^{18}F , iodine, such as ^{123}I and ^{125}I , nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N , oxygen, such as ^{16}O , ^{17}O and ^{18}O , phosphorus, such as ^{32}P , and sulphur, such as ^{35}S .

5

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

10

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

- 15 Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O and ^{13}N , can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

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

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

25

The compounds of formula (1), their pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms, are valuable pharmaceutically active compounds, which are suitable for the therapy and prophylaxis of numerous disorders in which agonism of the β_2 receptor and antagonism of the muscarinic receptor may induce benefit, in particular the allergic and non-allergic airways diseases.

30

- Compounds of the invention intended for pharmaceutical use may be administered as crystalline or amorphous products. They may be obtained, for example, as solid plugs, powders, or films by methods such as precipitation, crystallization, freeze drying, spray drying, or evaporative drying. Microwave or radio frequency drying may be used for this purpose.
- 35 They may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof). Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any
- 40 ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large

extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

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

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

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

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

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

30 For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 weight % to 80 weight % of the dosage form, more typically from 5 weight % to 60 weight % of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 weight % to 25 weight %, preferably from 5 weight % to 20 weight % of the dosage form.

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

40

microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

26

solubility-enhancing agents.

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

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

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

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

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

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

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid

5 processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or hydroxypropylmethylcellulose), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance

10 modifier such as *L*-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a

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

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

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or

25 modified release using, for example, PGLA. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically

30 arranged to administer a metered dose or "puff" containing from 0.001mg to 10mg of the compound of formula (1). The overall daily dose will typically be in the range 0.001mg to 40mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

35 The compounds of formula (1) are particularly suitable for an administration by inhalation

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

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

5

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

15

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

20

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

25

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

30

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

35

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

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

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

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

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

According to another embodiment of the present invention, the compounds of the formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, can also be used as a combination with one or more additional therapeutic agents to be co-administered to a patient to obtain some particularly desired therapeutic end result such as the treatment of pathophysiologically-relevant disease processes including, but not limited to (i) bronchoconstriction, (ii) inflammation, (iii) allergy, (iv) tissue destruction, (v) signs and symptoms such as breathlessness, cough. The second and more additional therapeutic agents may also be a compound of the formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived forms or compositions thereof, or one or more β_2 agonists, muscarinic antagonists or compounds active as beta 2 agonist and as muscarinic antagonist known in the art. More typically, the second and more therapeutic agents will be selected from a different class of therapeutic agents.

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

30

- simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components at substantially the same time to said patient,
 - 5 • substantially simultaneous administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at substantially the same time by said patient, whereupon said components are released at substantially the same time to said patient,
 - 10 • sequential administration of such combination compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated apart from each other into separate dosage forms which are taken at consecutive times by said patient with a significant time interval between each administration, whereupon said components are released at substantially different times to said patient; and
 - 15 • sequential administration of such combination of compound(s) of formula (1) and therapeutic agent(s) to a patient in need of treatment, when such components are formulated together into a single dosage form which releases said components in a controlled manner whereupon they are concurrently, consecutively, and/or overlappingly
 - 20 administered at the same and/or different times by said patient,
- where each part may be administered by either the same or different route.

Suitable examples of other therapeutic agents which may be used in combination with the compound(s) of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or

25 compositions thereof, include, but are by no means limited to :

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

31

- (n) Kinin-B₁ - and B₂ -receptor antagonists,
- (o) Immunosuppressive agents,
- (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
- (q) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
- 5 (r) Elastase inhibitors,
- (s) Adenosine A2a receptor agonists,
- (t) Inhibitors of urokinase,
- (u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
- (v) Modulators of the NFκβ pathway, e.g. IKK inhibitors,
- 10 (w) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, syk kinase, or JAK kinase inhibitors,
- (x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
- (y) Agents which enhance responses to inhaled corticosteroids,
- (z) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the
- 15 respiratory tract,
- (aa) Prostaglandin antagonists such as DP1, DP2 or CRTH2 antagonists,
- (bb) HDAC inhibitors,
- (cc) PI3 kinase inhibitors,
- (dd) p38 inhibitors, and,
- 20 (ee) CXCR2 antagonists.

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

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

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

- 30 - glucocorticosteroids, in particular inhaled glucocorticosteroids with reduced systemic side effects, including prednisone, prednisolone, flunisolide, triamcinolone acetoneide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide, and mometasone furoate,
- are further preferred.

35

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

The compounds of formula (1) have the ability to interact with the β₂ receptor and cholinergic muscarinic receptors, and thereby have a wide range of therapeutic applications, as described

32

further below, because of the essential role which the $\beta 2$ receptor and muscarinic receptors play in the physiology of all mammals.

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

- 10 • asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma, 15 exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,
- 20 • chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and emphysema,
- 25 • obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD 30 that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,
- 35 • bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
- acute lung injury,
- bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.

33

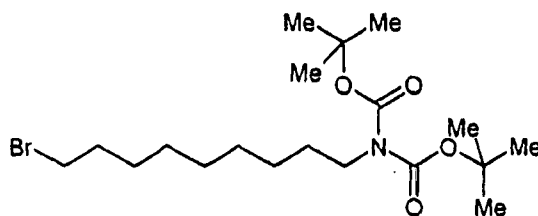
A still further aspect of the present invention also relates to the use of the compounds of formula (1), or pharmaceutically acceptable salts, derived forms or compositions thereof, for the manufacture of a drug having a $\beta 2$ agonist activity and an muscarinic antagonist activity. In particular,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

As a consequence, the present invention provides a particularly interesting method to treat a mammal, including a human being, with an effective amount of a compound of formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt, derived form or composition thereof. More precisely, the present invention provides a particularly interesting method for the treatment of a disease and/or conditions involving the beta 2 and Muscarinic receptors, in a mammal, including a human being, in particular the diseases and/or conditions listed above, comprising administering said mammal with an effective amount of a compound of formula (1), its pharmaceutically acceptable salts and/or derived forms.

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

Preparation 1

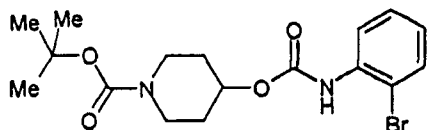
(9-Bromo-nonyl)-dicarbamic acid tert-butyl ester



Sodium hydride (1.31g of a 60% dispersion in oil, 30.0mmol) was added in one portion to a stirred solution of di-tert-butyl iminodicarbamate (6.50g, 30.0mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5ml) at 0°C under nitrogen. The reaction was stirred for 5 minutes at 0°C and then stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was cooled to 0°C and 1,9-dibromononane (8.60g, 30.0mmol) added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 days. Diethyl ether (50ml) and water (20ml) were cautiously added and the organics separated, the aqueous layer was washed with diethyl ether (50ml) and the combined organics dried (magnesium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to yield a clear oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with diethyl ether:hexane (10/90 by volume) to furnish the title compound as a colourless oil, 5.80g.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1.30 (10H, m), 1.50 (20H, m), 1.83 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.58 (2H, t) ppm.

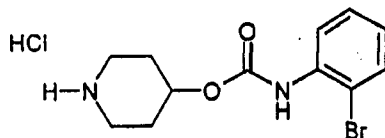
34

Preparation 2tert-Butyl 4-(((2-bromophenyl)amino)carbonyloxy)piperidine-1-carboxylate

- 5 1-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (1.00g, 5.00mmol) was dissolved in dichloromethane (10ml) and triethylamine (0.70ml, 5.00mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of 2-bromophenylisocyanate (1.00g, 5.00mmol) in dichloromethane (5ml) was added dropwise over 5 minutes and the reaction left stirring at room temperature for 12 hours. The solvent was removed *in vacuo* to furnish an oily solid that was
- 10 slurried in pentane (20ml) for 10 minutes, the solid was filtered off to furnish the title compound as a white solid, 1.35g.
- LRMS (APCI) : m/z 299 [M-boc+H]⁺.

Preparation 3

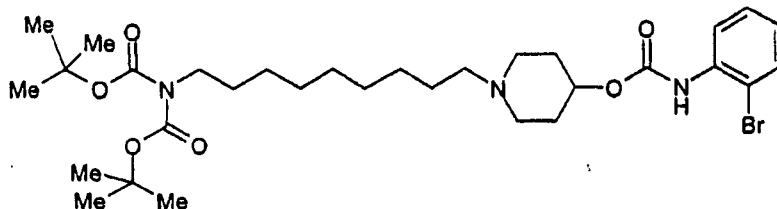
- 15 Piperidin-4-yl (2-bromophenyl)carbamate hydrochloride



- Tert-Butyl 4-(((2-bromophenyl)amino)carbonyloxy)piperidine-1-carboxylate (Preparation 2, 35.0g; 88.0mmol) was dissolved in hydrochloric acid (175ml of a 4M solution in dioxane) and the reaction stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was removed *in vacuo* and the
- 20 resulting solid slurried in diethyl ether (100ml) for 30 minutes. The solid was isolated by filtration to furnish the title compound as a white solid, 27.3g.
- LRMS (APCI) : m/z 299 [M+H]⁺.

Preparation 4

- 25 Di-tert-Butyl {9-[4-(((2-bromophenyl)amino)carbonyloxy)piperidin-1-yl]nonyl}imidodicarbonate



Piperidin-4-yl (2-bromophenyl)carbamate hydrochloride (Preparation 3, 4.85g, 14.5mmol) was suspended in acetonitrile (40ml) and triethylamine (4.00ml, 28.9mmol) was added at room

39

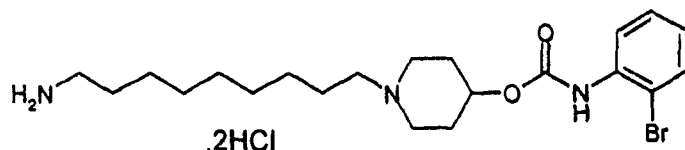
temperature. A solution of (9-Bromo-nonyl)-dicarbamic acid tert-butyl ester (Preparation 1, 6.10g, 14.4mmol) in acetonitrile (20ml) was added dropwise and the reaction heated at 50°C for 12 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent removed *in vacuo* and the residue dissolved in dichloromethane (300ml). The organics were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2x200ml) and water (150ml), dried (magnesium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to yield an oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with pentane:ethyl acetate (50/50 by volume) to furnish the title compound, 6.50g.

LRMS (APCI) : m/z 642 [M+H]⁺.

10

Preparation 5

1-(9-Aminononyl)piperidin-4-yl (2-bromophenyl)carbamate dihydrochloride

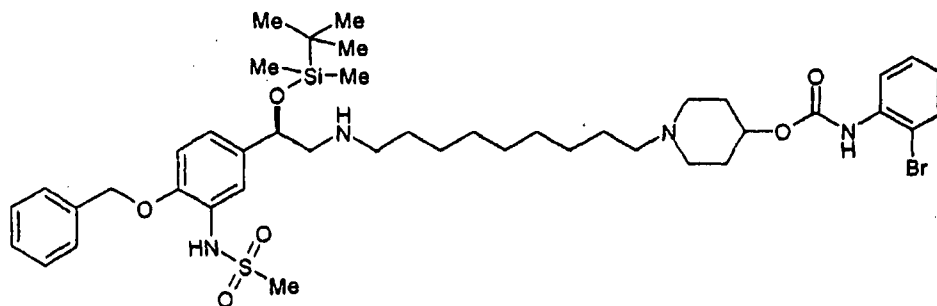


Di-tert-Butyl {9-[4-(((2-bromophenyl)amino)carbonyl)oxy]piperidin-1-yl]nonyl}imidodicarbonate (Preparation 4, 20.0g, 31mmol) was dissolved in dioxane (200ml) and hydrochloric acid (160ml of a 4M solution in dioxane) added in one portion at room temperature. A white solid precipitated and water (50ml) was added to dissolve the solid. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours and the solvent removed *in vacuo* to furnish the title compound as an off white solid, 18.3g.

LRMS (APCI) : m/z 441 [M+H]⁺.

Preparation 6

1-(9-[(2R)-2-[4-(Benzyloxy)-3-[(methanesulfonyl)amino]phenyl]-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino)nonyl)piperidin-4-yl (2-bromophenyl)carbamate



25

1-(9-Aminononyl)piperidin-4-yl (2-bromophenyl)carbamate dihydrochloride

(Preparation 5, 16.0g, 31.2mmol) and N-(2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]phenyl)methanesulfonamide (WO2005/080324, 16.1g, 31.2mmol) and sodium hydrogencarbonate (13.1g, 156mmol) were heated in acetonitrile (200ml) at 90°C

26

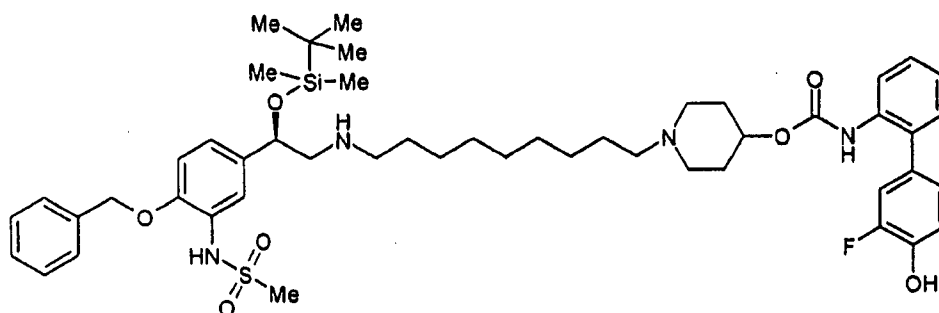
for 72 hours. The reaction was cooled to room temperature and poured onto water (20ml) and ethyl acetate (50ml), the organics were separated and the aqueous extracted with ethyl acetate (2x40ml). The combined organics were dried (sodium sulfate) and the solvent removed *in vacuo* to furnish a brown oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:ammonia (98/2/1 by volume) to furnish the title compound as a

colourless gum, 16.5g.

LRMS (ES) : m/z 877,875 [M+H]⁺.

Preparation 7

10 1-(9-(((2R)-2-{4-(Benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino)nonyl)piperidin-4-yl(3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate



1-(9-(((2R)-2-{4-(Benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl]amino)nonyl)piperidin-4-yl (2-bromophenyl)carbamate (Preparation 6, 450mg, 0.52mmol), 4-hydroxy-3-fluorophenyl boronic acid (136mg, 0.87mmol), sodium carbonate (164mg, 1.54mmol), palladium acetate (7mg, 0.03mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (18mg, 0.06mmol) were heated in dimethoxyethane (8ml) at 80°C under nitrogen for 12 hours. The reaction was cooled to room temperature and washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate (2x30ml), brine (30ml), dried (magnesium sulphate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:ammonia (95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a

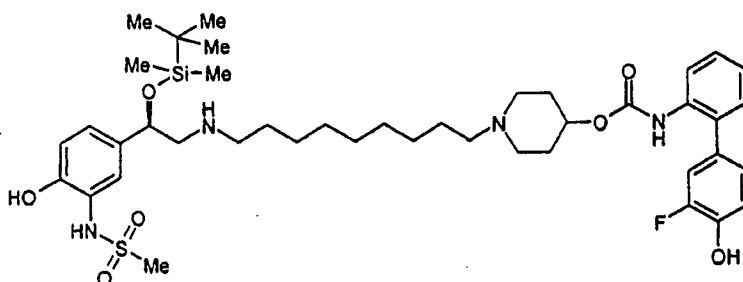
brown solid, 289mg.

LRMS (ES) : m/z 906 [M+H]⁺.

25 Preparation 8

1-(9-(((2R)-2-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl]amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate

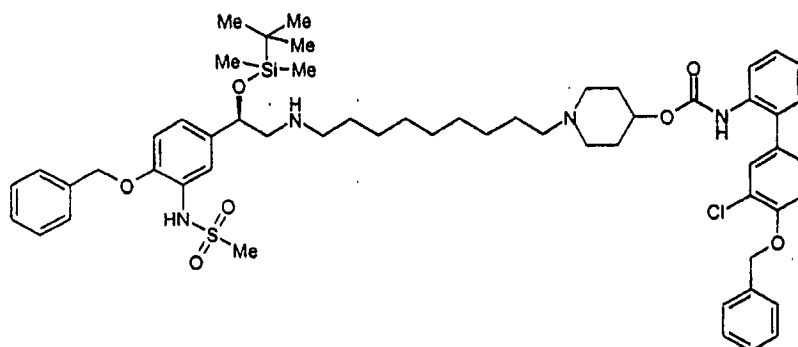
57



- 1-(9-(((2R)-2-(4-(Benzyloxy)-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate (Preparation 7, 289mg, 0.32mmol) was dissolved in methanol (10ml) and
- 5 ammonium formate (403mg, 6.38mmol) and palladium hydroxide (45mg) added in one portion. The reaction was heated under reflux for 1 hour, cooled to room temperature and further ammonium formate (100mg) and palladium hydroxide (10mg) added. The reaction was heated under reflux for 1 hour, cooled to room temperature and the catalyst removed by filtration through Arbocel™. The filtrate was diluted with ethyl acetate (15ml) and washed with saturated
- 10 aqueous sodium hydrogen carbonate (15ml), brine (15ml) and dried (magnesium sulphate). The solvent was removed *in vacuo* to yield the title compound as a brown oil, 264mg.
- LRMS (ES) : m/z 816 [M+H]⁺.

Preparation 9

- 15 1-(9-(((2R)-2-(4-(Benzyloxy)-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (4'-(benzyloxy)-3'-chlorobiphenyl-2-yl)carbamate



- 1-(9-(((2R)-2-(4-(Benzyloxy)-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (2-bromophenyl)carbamate (Preparation 6, 1000mg, 1.14mmol),
- 20 4-benzyloxy-3-chlorophenyl boronic acid (450mg, 1.72mmol), sodium carbonate (485mg, 4.58mmol), palladium acetate (20mg, 0.07mmol) and tri(o-tolyl)phosphine (42mg, 0.14mmol) were heated in *N,N*-dimethylformamide (10ml) at 100°C under microwave conditions for 10 minutes. The reaction was cooled to room temperature, filtered through celite and ethyl acetate
- 25 (25ml) added. The organics were washed with water (50ml), dried (magnesium sulphate) and

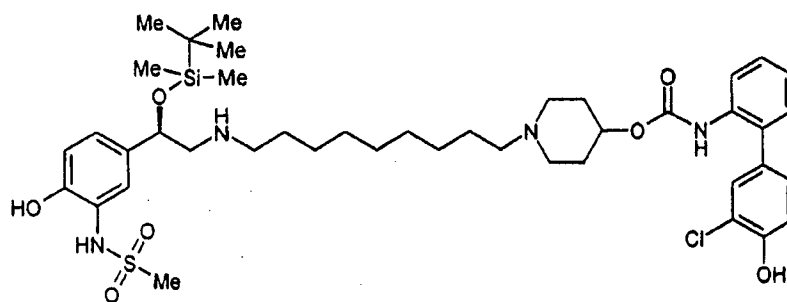
the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:ammonia (95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a yellow oil, 1.06g.

LRMS (ES) : m/z 1012 $[M+H]^+$:

5

Preparation 10

1-(9-((2R)-2-((tert-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate



10

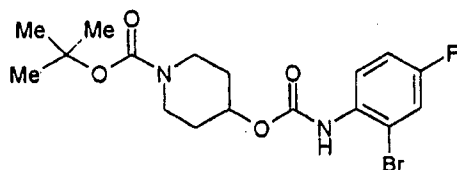
1-(9-((2R)-2-(4-(Benzyloxy)-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl [4'-(benzyloxy)-3'-chlorobiphenyl-2-yl]carbamate (Preparation 9, 1.50g, 1.48mmol) was dissolved in *tert*-butylmethyl ether (50ml) and 10% palladium on carbon (25mg) added in one portion. The reaction was hydrogenated at 10psi at room temperature for 2 hours and 1.5 hours at 15psi. The catalyst was removed by filtration through Arbocel™ and the solvent removed *in vacuo* to yield the title compound as a pale yellow solid, 1.08g.

15

LRMS (ES) : m/z 832 $[M+H]^+$.

20 Preparation 11

Tert-butyl 4-(((2-bromo-4-fluorophenyl)amino)carbonyloxy)piperidine-1-carboxylate



25

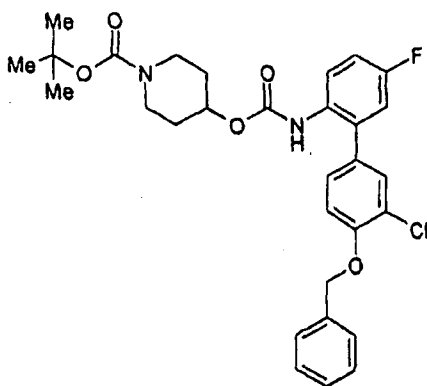
Diphenyl phosphoryl azide (1.26g, 4.57mmol) was added to a solution of 2-bromo-4-fluorobenzoic acid (1g, 4.57mmol) and triethylamine (0.953mL, 6.85mmol) in toluene (80mL) and the reaction heated to 60°C for 10 minutes. A solution of 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.919g, 4.57mmol) in toluene (20mL) was added dropwise over 20 minutes. The reaction mixture was heated under nitrogen at 60°C for 8 hours. Reaction solvent was removed *in vacuo*. Residue was dissolved in ethyl acetate (50mL) and washed with water (30mL). Organics were separated and then aqueous layer was washed with ethyl acetate (50mL). The

combined organics were dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to yield a yellow coloured oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:heptane (10/90 by volume) to ethyl acetate:heptane (30/70 by volume) to furnish the title compound as a colourless oil, 1.35g

5 LRMS (ESI): m/z 317/319 [(M-BOC)H]⁺

Preparation 12

tert-butyl 4-(((4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)amino)carbonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate



10

Tert-Butyl 4-(((2-bromo-4-fluorophenyl)amino)carbonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (1.25g, 2.99mmol) (preparation 11), (4-benzyloxy-3-chlorophenyl)boronic acid (1g, 4.19mmol), palladium(0), tetrakis(triphenylphosphine) (0.346g, 0.3mmol), sodium carbonate (0.889g, 8.39mmol), dimethylformamide (15mL) and water (4mL) were combined and heated to 105°C for 5 hours. Diethyl ether (150mL) was added to the reaction mixture and washed with water (30mL). Organics were separated and the aqueous layer was washed with diethyl ether (2 x 150mL). Organics were combined, dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to yield a green coloured oil. The oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate:heptane (10/90 by volume) to ethyl acetate:heptane (30/70 by volume) to furnish the title compound as a beige coloured foam, 0.9g.

15

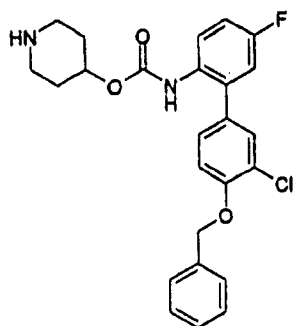
20

¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 1.42 (2H, m), 1.44 (9H, s), 3.54 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.72 (1H, m), 5.23 (2H, s), 7.07 (2H, m), 7.17 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.38 (3H, m), 7.43 (1H, m), 7.48 (2H, m) ppm.

25

Preparation 13

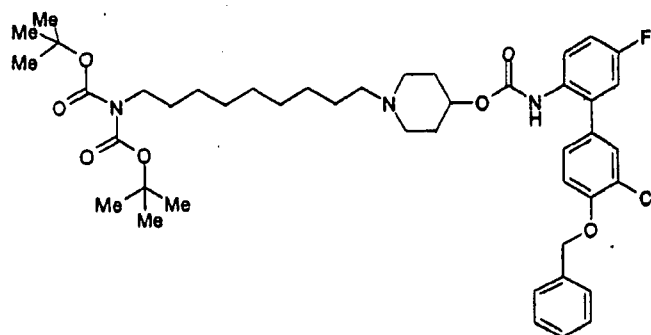
piperidin-4-yl [4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl]carbamate



- 5 tert-butyl 4-(((4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)amino)carbonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (0.9g, 1.621mmol) (preparation 12) and 4.0M hydrogen chloride solution in 1,4-dioxane (10mL) were combined and stirred at ambient temperature, under nitrogen for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo*. Saturated sodium hydrogen carbonate solution (20mL) was added with caution. Product was extracted into ethyl acetate (2 x 30mL), dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a yellow coloured oil, 0.801g.
- 10 LRMS (ESI): m/z 455 [M+H]⁺

Preparation 14

di-tert-butyl (9-{4-(((4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)amino)carbonyl)oxy)piperidin-1-yl}nonyl)imidodicarbonate



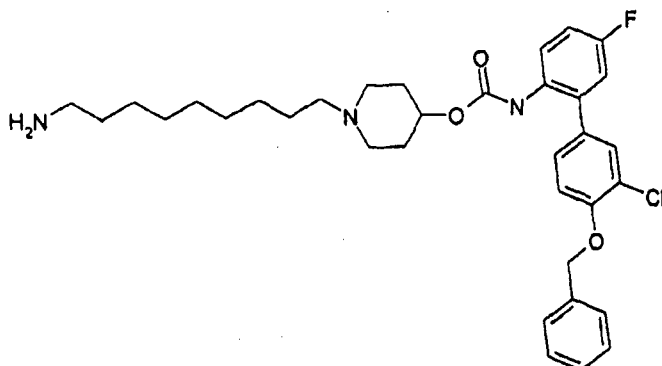
- 15 Piperidin-4-yl[4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl]carbamate (0.801g, 1.761mmol) (preparation 13), (9-bromo-nonyl)dicarbamic acid tert-butyl ester 0.744g, 1.761mmol) (preparation 1) and sodium hydrogen carbonate (0.444g, 5.28mmol) were suspended in acetonitrile (25mL). The reaction mixture was heated to 75°C under nitrogen for 9 hours.
- 20 The reaction mixture was concentrated *in vacuo* then dissolved in ethyl acetate (30mL) and washed with water (20mL). Ethyl acetate layer was dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to yield a yellow coloured oil. This oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 96/4/0.4 by volume) to yield the title compound as a white foam, 0.706g.

LRMS (APCI): m/z 796 $[M+H]^+$, 818 $[M+Na]^+$.

Preparation 15

1-(9-aminononyl)piperidin-4-yl [4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl]carbamate

5



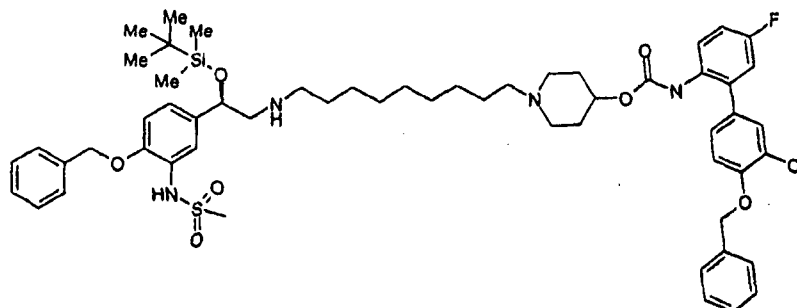
di-*tert*-Butyl(9-{4-(((4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)amino)carbonyl)oxy}piperidin-1-yl)nonyl)imidodicarbonate (0.706g, 0.8865mmol) (preparation 14) and 4.0M hydrogen chloride solution in 1,4-dioxane (10mL) were combined and stirred at room temperature under nitrogen for 1.5 hours. The solvent was removed *in vacuo*. Saturated sodium hydrogen carbonate solution (20mL) was added with caution. Product was extracted into ethyl acetate (2 x 30mL), dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to yield the title compound as a beige coloured solid, 0.520g.

LRMS (ESI): m/z 596 $[M+H]^+$

15

Preparation 16

1-(9-(((2R)-2-{4-(benzyloxy)-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl [4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl]carbamate



20 1-(9-aminononyl)piperidin-4-yl [4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl]carbamate (0.52g, 0.872mmol) (preparation 15), N-{2-(benzyloxy)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl]phenyl}methanesulfonamide (WO2005/080324, 0.449g, 0.872mmol), sodium hydrogen carbonate (0.22g, 2.62mmol) and acetonitrile (7.0mL) were

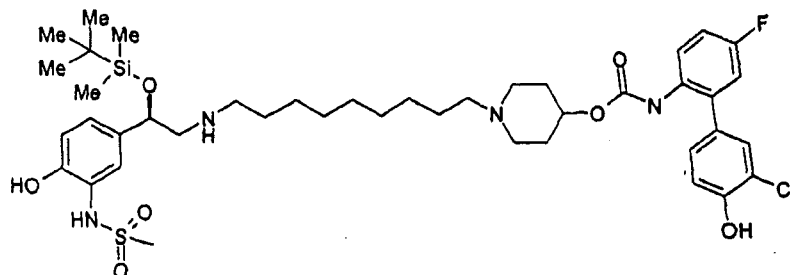
combined and heated at 85°C for 48 hours. Solvent was removed *in vacuo* leaving a yellow oil which was dissolved in ethyl acetate (30mL) and washed with water (30mL). Organics were separated and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (30mL). Organics were combined, dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to yield a yellow coloured oil.

- 5 This oil was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 96/4/0.4 by volume) to yield the title compound as a yellow coloured oil, 0.4g.

LRMS (ESI): m/z 1030 $[M+H]^+$

10 Preparation 17

1-(9-(((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-5-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate



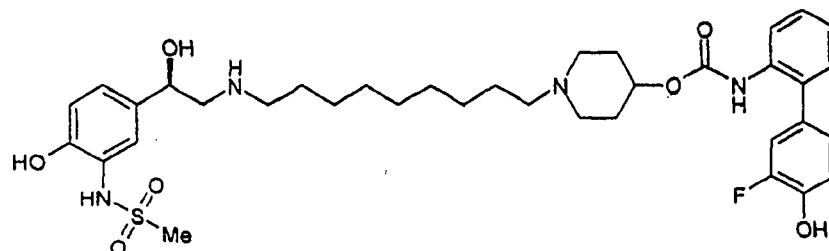
(1-(9-(((2R)-2-(4-(benzyloxy)-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)

- 15 oxy)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl [4'-(benzyloxy)-3'-chloro-5-fluorobiphenyl-2-yl]carbamate (0.4g, 3.88mmol) (preparation 16), was dissolved in tert-butyl methyl ether (30mL). 10% Palladium on carbon (0.06g) was added and the reaction mixture was subjected to hydrogenation conditions at 40°C, 40psi for 3 hours. The reaction was filtered through Arbocel™ and the filtrate isolated, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound, 0.222g.

LRMS (ESI): m/z 849 $[M+H]^+$

Example 1

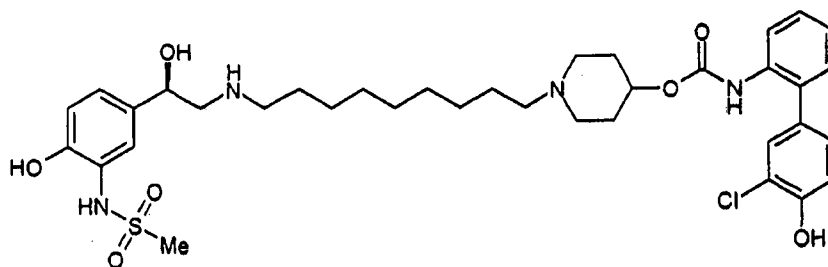
- 25 1-(9-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate



- 1-(9-(((2R)-2-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate (Preparation 8, 264mg, 0.32mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5ml) and triethylaminetrihydrofluoride (261mg, 1.62mmol) added in one portion. The reaction was stirred at room temperature for 12 hours and
- 5 further tetrahydrofuran (6ml) and 880 ammonia (6ml) added. The reaction was stirred for 20 minutes and the solvent removed *in vacuo*, methanol (10ml) was added and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (98/2/0.2 to 87/13/1.3 by volume) to furnish the title compound as a brown solid, 106mg.
- 10 LRMS (ES) : m/z 701 [M+H]⁺.

Example 2

1-(9-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate

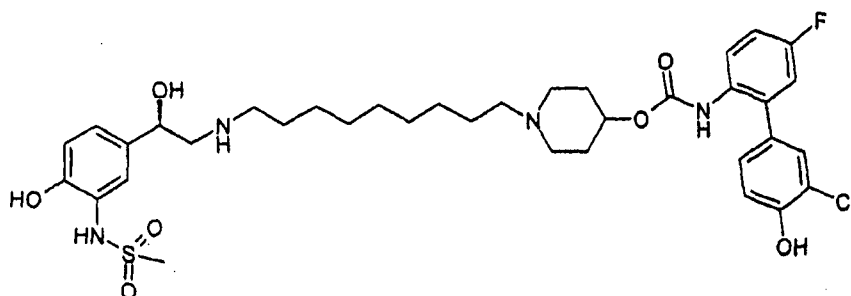


- 15 1-(9-(((2R)-2-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate (Preparation 10, 1.08g, 1.30mmol) was dissolved in methanol (30ml) and triethylaminetrihydrofluoride (230mg, 1.43mmol) added in one portion. The reaction was stirred at room temperature for 12 hours and
- 20 further triethylaminetrihydrofluoride (230mg, 1.43mmol) added and the reaction stirred at room temperature for 12 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/0.5 by volume) to furnish the title compound as a white foam, 200mg.
- LRMS (ES) : m/z 717,719 [M+H]⁺.

25

Example 3

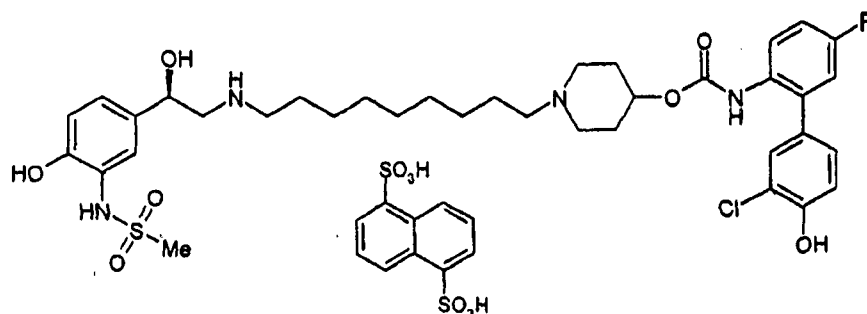
1-(9-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-5-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate



- 1-(9-(((2R)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-5-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate (0.222g, 0.261mmol) (preparation 17) was dissolved in tetrahydrofuran (4mL). Triethylamine trihydrofluoride (0.213mL, 1.31mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. 880 Ammonia (0.1mL) was added, then the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30mL) and washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution. Organics were separated and the aqueous was washed with dichloromethane (30mL). Organics were combined, dried (sodium sulphate) and concentrated *in vacuo* to yield a beige coloured solid. This solid was purified by column chromatography on silica eluting with dichloromethane:methanol:880 ammonia (95/5/0.5 to 80/20/2 by volume) to yield the title compound as a white solid, 0.095g.
- LRMS (ESI): 735 [M+H]⁺

15 Example 4

1-(9-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-5-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate. naphthalene 1,5-disulphonate.



20

1-(9-(((2R)-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl(3'-chloro-5-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate (0.027g, 0.0367mmol) (example 3) was dissolved in methanol (10mL). A solution of 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (0.0132g, 0.0367mmol) in methanol (1mL) was added and the solution was stored at ambient

VS

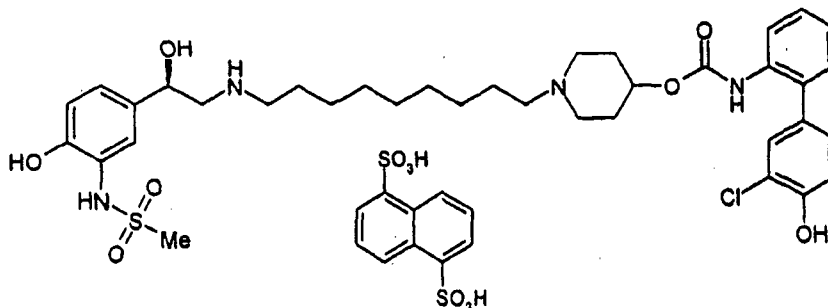
temperature for 65 hours. Title product (white crystalline solid) was filtered from mixture and dried under vacuum, 0.004g.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 2.94 (3H, s – diagnostic peak for NHSO_2Me), 9.01 (2H, d – diagnostic peak for naphthalene protons) ppm.

5

Example 5

1-(9-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate naphthalene 1,5-disulphonate.



10

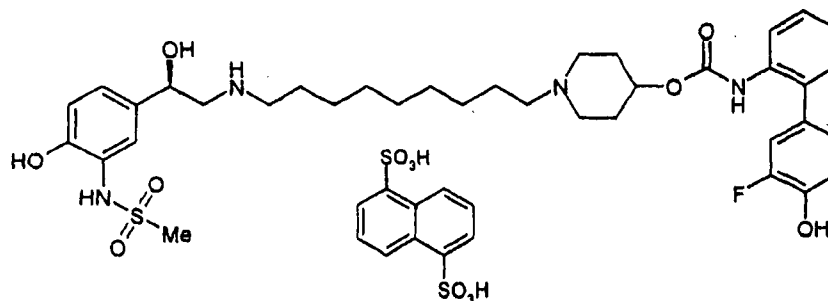
1-(9-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-chloro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate (120 mg, 0.17 mmol) (example 2) was dissolved in methanol (4mL). A solution of 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (60 mg, 0.17 mmol) in methanol (2 mL) was added and the solution was stored at ambient temperature until a white precipitate formed (5 hours). The mixture was filtered, washed with cold methanol and dried under vacuum to provide the title compound (68 mg) as a white crystalline solid.

15

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 2.93 (3H, s – diagnostic peak for NHSO_2Me), 9.01 (2H, d – diagnostic peak for naphthalene protons) ppm.

Example 6

1-(9-((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate naphthalene 1,5-disulphonate.



20

- 1-(9-[[[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl]amino)nonyl]piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate (160 mg, 0.23 mmol) (example 1) was dissolved in methanol (20 mL). A solution of 1,5-naphthalenedisulphonic acid tetrahydrate (66 mg, 0.23 mmol) in methanol (5 mL) was added and the solution was left for 96 hours before
- 5 removal of approximately half the methanol on a rotary evaporator. The mixture was heated to 70°C for 5 minutes to achieve total dissolution and then allowed to reach room temperature slowly over night. A precipitate formed which was filtered off and dried under vacuum to provide the title compound (40 mg) as a pale brown crystalline solid.
- ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.95 (3H, s – diagnostic peak for NHSO₂Me), 8.88 (2H, d –
- 10 diagnostic peak for naphthalene protons) ppm.

Functional assessment of antagonist activity using a whole Cell β -lactamase reporter assay in CHO cells expressing the hM₃ receptor.

15 Cell culture

- CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human muscarinic M₃ receptor were transfected with the NFAT_ β -Lac_Zeo plasmid. Cells were grown in DMEM with Glutamax-1, supplemented with 25mM HEPES(Life Technologies 32430-027), containing 10% FCS (Foetal Calf Serum; Sigma F-7524), 1nM Sodium pyruvate (Sigma S-8636), NEAA (non-
- 20 Essential Amino Acids; Invitrogen 11140-035) and 200 μ g/ml Zeocin (Invitrogen R250-01).

hM₃ β -Lac Assay Protocol

- Cells were harvested for assay when they reached 80-90% confluency using enzyme free cell Dissociation Solution (Life technologies 13151-014) incubated with the cells for 5 min at 37°C in
- 25 an atmosphere containing 5% CO₂. Detached cells were collected in warmed growth media and centrifuged at 2000rpm for 10min, washed in PBS (Phosphate Buffered Saline; Life Technologies 14190-094) and centrifuged again as just described. The cells were re-suspended at 2x10⁵ cells/ml in growth medium (composition as described above). 20 μ l of this cell suspension was added to each well of a 384 well black clear bottomed plate (Greiner Bio One
- 30 781091-PFI). The assay buffer used was PBS supplemented with 0.05% Pluronic F-127 (Sigma 9003-11-6) and 2.5% DMSO. Muscarinic M₃ receptor signalling was stimulated using 80nM carbamyl choline (Aldrich N240-9) incubated with the cells for 4h at 37°C /5% CO₂ and monitored at the end of the incubation period using a Tecan SpectraFluor+ plate reader (λ - excitation 405nm, emission 450nm and 503nm). Compounds under test were added to the
- 35 assay at the beginning of the 4h incubation period and compound activity measured as the concentration dependent inhibition of the carbamyl choline induced signal. Inhibition curves were plotted and IC₅₀ values generated using a 4-parameter sigmoid fit and converted to Ki values using the Cheng-Prusoff correction and the K_D value for carbamyl choline in the assay.

Functional assessment of agonist potency and efficacy using a whole cell Luciferase reporter assay in CHO cells expressing the hB₂ receptor.

5 Cell Culture

- CHO (Chinese Hamster Ovary) cells recombinantly expressing the human adrenergic B₂ receptor and transfected with a luciferase enzyme reporter gene were maintained in growth media composed of F12:DMEM (Sigma D6421) containing 10% Foetal Bovine Serum (FBS: Sigma F03921) 10µg/ml puromycin (Sigma N277698), 0.5mg/ml Geneticin G418 (Sigma G7034) and 2mM L-glutamine (Sigma G7513). The cells were kept in sterile conditions at 37°C, in an atmosphere containing 5%CO₂.

hB₂ Luciferase Assay Protocol

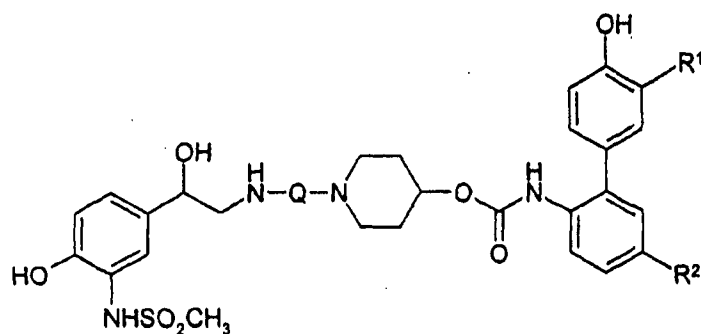
- Cells were harvested for assay when they reached 80-90% confluency using enzyme free cell Dissociation Solution (Life technologies 13151-014) incubated with the cells for 5 min at 37°C in an atmosphere containing 5% CO₂. Detached cells were collected in warmed growth media (composition described above), and re-suspended in assay media (F12:DMEM (Sigma D6421) containing 1% Foetal Bovine Serum (FBS: Sigma F03921), 10µg/ml puromycin (Sigma N277698), 0.5mg/ml Geneticin G418 (Sigma G7034) and 2mM L-glutamine (Sigma G7513)) to give a viable cell concentration of 1x10⁶ cells/ml. 10ul of this suspension was added to each well of a tissue culture treated low volume 384 well plate (Greiner788073) and the plate incubated in an atmosphere containing 5% CO₂ at 37°C for 2h. Concentration ranges of test compounds were prepared in phosphate Buffered Saline containing 0.05% pluronic-F127 (Sigma P2443) and 2.5% DMSO. 2µl of each test concentration were added to the appropriate 384 plate well and returned to the incubator for a further 4h. At the end of the incubation period 4µl of Steady-Glo reagent (Steady-Glo Luciferase assay system (Promega E2520) was added to each well and the plate read immediately in a Leadseeker Plate reader (Amersham Bioscience) using a 660nm filter. Concentration effect curves were plotted and EC₅₀ values generated using a 4-parameter sigmoid fit using an in-house data analysis programme. Isoprenaline was run in every assay as a reference standard.

Examples 1 and 2 were tested according to the above-disclosed assays and the following results were obtained:

Example	EC ₅₀ – beta2 (nM)	IC ₅₀ – M3 (nM)
1	1.01 (n=2)	2.93 (n=2)
2	0.133 (n=3)	0.725 (n=6)
3	0.252 (n=5)	1.07 (n=3)

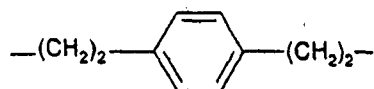
CLAIMS

1. A compound of general formula (1),



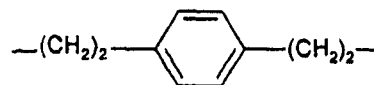
wherein

- 5 R¹ is halo,
R² is H or halo, and,
Q is selected from -(CH₂)₈- or



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

- 10 2. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R¹ is F.
3. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R¹ is Cl.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Q is -(CH₂)₈-.
15 5. A compound according to any one of claims 1 to 3, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Q is



6. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R² is H.
20 7. A compound according to any one of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R² is F.
8. The R-stereoisomer of a compound according to any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
25 9. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of
1-(9-(((2R)-2-Hydroxy-2-(4-hydroxy-3-((methylsulfonyl)amino)phenyl)ethyl)amino)nonyl)piperidin-4-yl (3'-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate, and,

1-(9-[[[(2R)-2-Hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl]amino}nonyl]piperidin-4-yl (3'-chloro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate, and,

1-(9-[[[(2R)-2-hydroxy-2-{4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}ethyl]amino}nonyl]piperidin-4-yl (3'-chloro-5-fluoro-4'-hydroxybiphenyl-2-yl)carbamate,

5 or, if appropriate, their pharmaceutically acceptable salts and/or solvates thereof.

10. A pharmaceutical composition comprising at least an effective amount of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

11. A pharmaceutical composition according to claim 10, further comprising one or more
10 pharmaceutically acceptable excipients and/or additives.

12. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use as a medicament.

13. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in the treatment of diseases,
15 disorders, and conditions in which the β_2 and M3 receptors are involved.

14. A compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for use in the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group consisting of :

- asthma of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular asthma that is a
20 member selected from the group consisting of atopic asthma, non-atopic asthma, allergic asthma, atopic bronchial IgE-mediated asthma, bronchial asthma, essential asthma, true asthma, intrinsic asthma caused by pathophysiologic disturbances, extrinsic asthma caused by environmental factors, essential asthma of unknown or inapparent cause, non-atopic asthma, bronchitic asthma, emphysematous asthma,
25 exercise-induced asthma, allergen induced asthma, cold air induced asthma, occupational asthma, infective asthma caused by bacterial, fungal, protozoal, or viral infection, non-allergic asthma, incipient asthma, wheezy infant syndrome and bronchiolitis,
- chronic or acute bronchoconstriction, chronic bronchitis, small airways obstruction, and
30 emphysema,
- obstructive or inflammatory airways diseases of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular an obstructive or inflammatory airways disease that is a member selected from the group consisting of chronic eosinophilic pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), COPD that includes chronic bronchitis, pulmonary emphysema or dyspnea associated or not associated with COPD, COPD
35 that is characterized by irreversible, progressive airways obstruction, adult respiratory distress syndrome (ARDS), exacerbation of airways hyper-reactivity consequent to other drug therapy and airways disease that is associated with pulmonary hypertension,

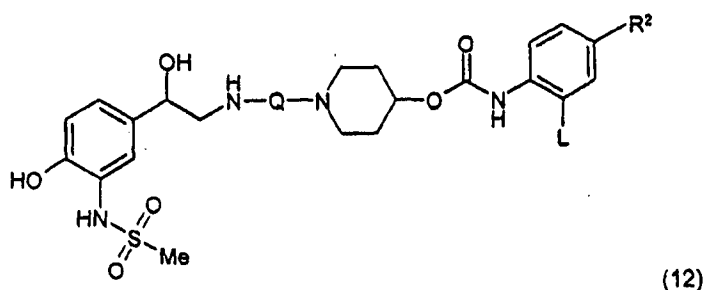
30

- bronchitis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchitis that is a member selected from the group consisting of acute bronchitis, acute laryngotracheal bronchitis, arachidic bronchitis, catarrhal bronchitis, croupus bronchitis, dry bronchitis, infectious asthmatic bronchitis, productive bronchitis, staphylococcus or streptococcal bronchitis and vesicular bronchitis,
 - acute lung injury,
 - bronchiectasis of whatever type, etiology, or pathogenesis, in particular bronchiectasis that is a member selected from the group consisting of cylindric bronchiectasis, sacculated bronchiectasis, fusiform bronchiectasis, capillary bronchiectasis, cystic bronchiectasis, dry bronchiectasis and follicular bronchiectasis.
15. The use of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, for the manufacture of a drug for the treatment of diseases, disorders, and conditions selected from the group as described in claim 14.
16. A method of treatment of a mammal, including a human being, including treating said mammal with an effective amount of a compound of the formula (1) as described in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
17. Combination of a compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, with other therapeutic agent(s) selected from:
- (a) 5-Lipoxygenase (5-LO) inhibitors or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonists,
 - (b) Leukotriene antagonists (LTRAs) including antagonists of LTB₄, LTC₄, LTD₄, and LTE₄,
 - (c) Histamine receptor antagonists including H1 and H3 antagonists,
 - (d) α_1 - and α_2 -adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agents for decongestant use.
 - (e) PDE inhibitors, e.g. PDE3, PDE4 and PDE5 inhibitors,
 - (f) Theophylline,
 - (g) Sodium cromoglycate,
 - (h) COX inhibitors both non-selective and selective COX-1 or COX-2 inhibitors (NSAIDs),
 - (i) Prostaglandin receptor antagonists and inhibitors of prostaglandin synthase.
 - (j) Oral and inhaled glucocorticosteroids,
 - (k) Monoclonal antibodies active against endogenous inflammatory entities,
 - (l) Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF- α) agents,
 - (m) Adhesion molecule inhibitors including VLA-4 antagonists,
 - (n) Kinin-B₁- and B₂-receptor antagonists,
 - (o) Immunosuppressive agents,
 - (p) Inhibitors of matrix metalloproteases (MMPs),
 - (q) Tachykinin NK₁, NK₂ and NK₃ receptor antagonists,
 - (r) Elastase inhibitors,

51

- (s) Adenosine A2a receptor agonists,
(t) Inhibitors of urokinase,
(u) Compounds that act on dopamine receptors, e.g. D2 agonists,
(v) Modulators of the NF κ B pathway, e.g. IKK inhibitors,
5 (w) modulators of cytokine signalling pathways such as p38 MAP kinase, syk kinase, or JAK kinase inhibitors,
(x) Agents that can be classed as mucolytics or anti-tussive,
(y) Agents which enhance responses to inhaled corticosteroids,
(z) Antibiotics and antiviral agents effective against micro-organisms which can colonise the
10 respiratory tract,
(aa) Prostaglandin antagonists such as DP1, DP2 or CRTH2 antagonists,
(bb) HDAC inhibitors,
(cc) PI3 kinase inhibitors,
(dd) p38 inhibitors,
15 (ee) CXCR2 antagonists.

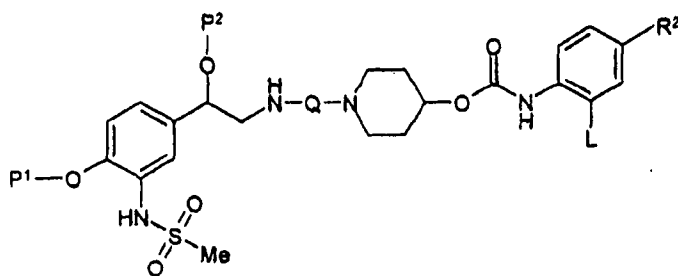
18. A compound of formula (12)



(12)

wherein L is a leaving group and wherein Q and R² are as defined in claim 1.

19. A compound of formula (13)



(13)

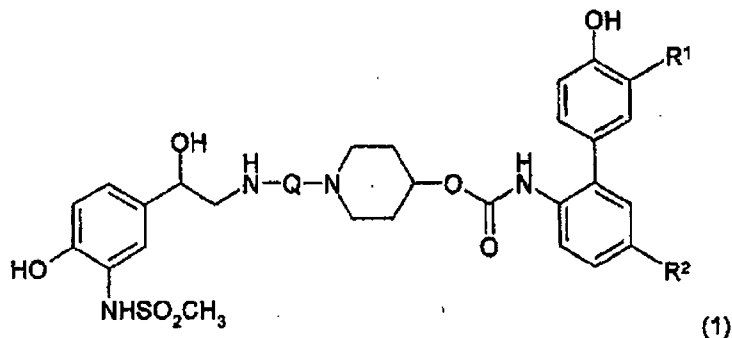
wherein Q and R² are as defined in claim 1, L is a leaving group, and P¹ and P² are suitable hydroxyl protecting groups.

20. A compound according to claim 18 or claim 19 wherein L is Br.

52

DERIVADOS DE SULFONAMIDA COMO AGONISTAS ADRENÉRGICOS
Y ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

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



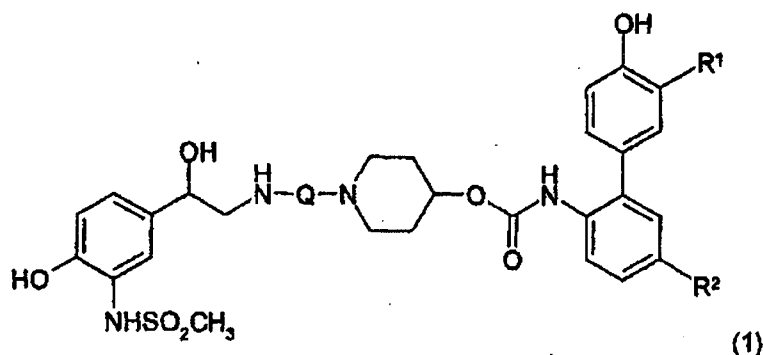
- 5 en la que R^1 , R^2 y Q tienen los significados que se indican a continuación, y a procesos e intermedios para la preparación de composiciones que los contienen y a los usos de tales derivados.

Los agonistas B_2 adrenérgicos y los antagonistas muscarínicos colinérgicos son agentes terapéuticos bien establecidos para el tratamiento de enfermedades respiratorias obstructivas tales como COPD y asma. Los agonistas β_2 inhalados
10 usados actualmente incluyen tanto agentes de actuación a corto plazo tales como salbutamol (q.i.d.) y terbutalina (t.i.d) como agentes de actuación a un plazo más largo tales como salmeterol y formoterol (b.i.d.) y producen broncodilatación por medio de la estimulación de receptores adrenérgicos sobre el músculo liso de las
15 vías respiratorias. Los antagonistas muscarínicos inhalados en uso clínico incluyen el agente de actuación a corto plazo bromuro de ipratropio (q.i.d.), bromuro de oxitropio (q.i.d) y el agente de actuación a largo plazo tiotropio (q.d.). Los antagonistas muscarínicos producen broncodilatación por medio de la inhibición del tono colinérgico de las vías respiratorias principalmente antagonizando la acción de
20 acetilcolina sobre receptores muscarínicos presentes en el músculo liso de las vías respiratorias. Varios estudios publicados han demostrado que la administración combinada de agonistas β_2 inhalados con antagonistas muscarínicos inhalados (tanto si son de actuación a corto plazo como si son de actuación a largo plazo) a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica produce mejoras
25 superiores en las medidas relacionadas con la función pulmonar, síntomas y calidad de vida en comparación con los pacientes que reciben una sola clase de agente solo. Los estudios realizados hasta la fecha se han restringido a estudios de combinación con agentes farmacológicos individuales, sin embargo, sería deseable la combinación de las dos farmacologías con una sola molécula, ya que esto podría

93

aumentar la eficacia broncodilatadora con un índice terapéutico similar a los agentes individuales o conseguir una eficacia similar con un índice terapéutico superior. Además, la combinación de las dos farmacologías en una sola molécula permitiría la posibilidad de combinar con agentes antiinflamatorios, proporcionando de esta manera una terapia triple con un solo inhalador. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos compuestos activos como agonistas beta 2 y antagonistas M3 que tengan un perfil farmacológico apropiado, por ejemplo, en términos de potencia, selectividad, farmacocinética, seguridad, exposición sistémica o duración de la acción. En particular, existe la necesidad de compuestos adecuados para la administración por inhalación. En este contexto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos activos como agonistas β_2 y antagonistas muscarínicos.

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

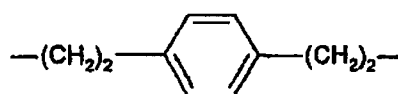


en la que

15 R^1 es halo,

R^2 es H o halo, y

Q se selecciona entre $-(CH_2)_9-$ o



o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los mismos.

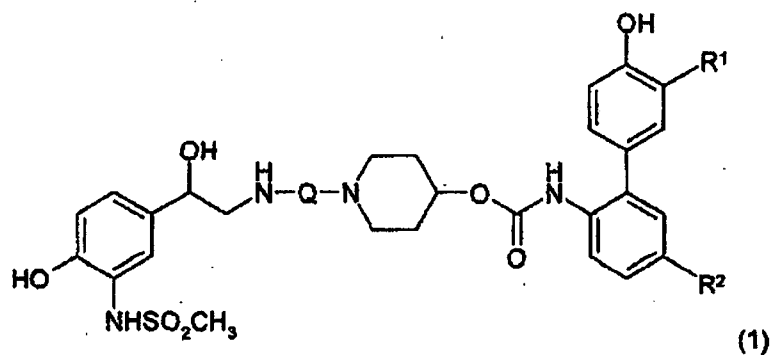
En la fórmula general (1) anterior de este documento, halo se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor o cloro.

25 Los compuestos de fórmula (1) son agonistas del receptor adrenérgico β_2 y antagonistas del receptor muscarínico que son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que implican dichos receptores,

SM

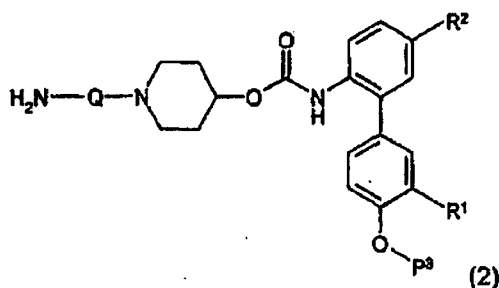
mostrando una excelente potencia, en particular cuando se administran por la vía de inhalación.

Los compuestos de la fórmula (1)

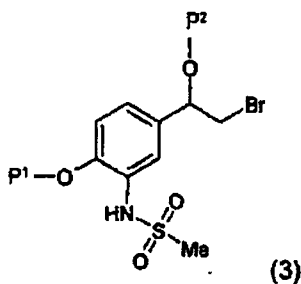


- 5 pueden prepararse usando procedimientos convencionales tales como los siguientes métodos ilustrativos en los que R^1 , R^2 y Q son como se han definido anteriormente para los compuestos de la fórmula (1) a menos que se indique otra cosa.

- 10 El derivado de amina de la fórmula (1) puede prepararse por reacción de una amina de fórmula (2):



en la que R^1 , R^2 y Q son como se han definido anteriormente, con un bromuro de fórmula (3):



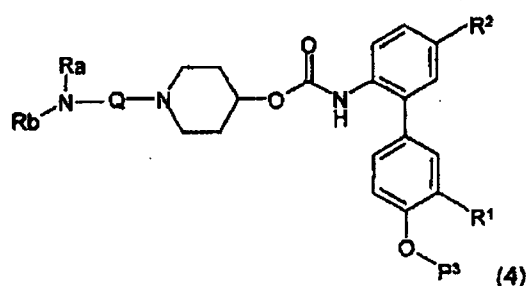
- 15 en la que P^1 y P^2 son grupos protectores de hidroxilo adecuados. Preferiblemente, P^1 es bencilo y P^2 es TBDMS. P^3 es un grupo protector de hidroxilo adecuado opcional. Preferiblemente, P^3 es bencilo. En un procedimiento típico, la amina de fórmula (2) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (3) opcionalmente en

S

presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, durante de 12 a 48 horas. Después, los grupos protectores pueden retirarse usando metodología convencional para escindir grupos protectores de oxígeno tal como la que se encuentra en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

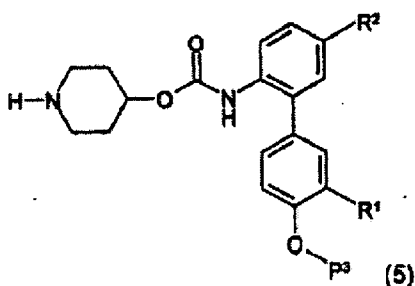
El bromuro de fórmula (3) puede prepararse de acuerdo con el método del documento WO 2005/080324.

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



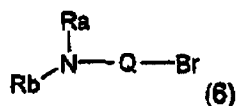
en la que Ra y Rb representan cualquier sustituyente adecuado para que los enlaces entre N y Ra y N y Rb puedan escindirse fácilmente para dar la amina libre de fórmula (2) usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como la que se encuentra en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981. Por ejemplo, Ra y Rb pueden seleccionarse entre alilo, bencilo, carbamato de t-butilo o unirse para formar ftalimida.

La amina de fórmula (4) puede prepararse a partir de la amina correspondiente de fórmula (5):



con un bromuro de fórmula (6):

96



En un procedimiento típico, la amina de fórmula (5) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (6) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo, acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, durante de 12 a 48 horas.

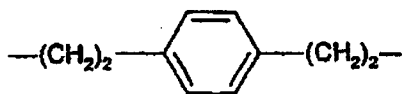
El bromuro de fórmula (6) puede prepararse a partir del dibromuro correspondiente de fórmula (7) y el nucleófilo de amina correspondiente RaRbNH donde Ra y Rb representan cualquier sustituyente adecuado para que los enlaces entre N y Ra y Rb puedan escindirse fácilmente.



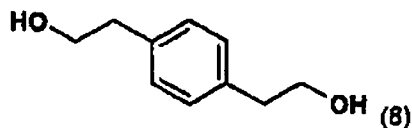
En un procedimiento típico, el bromuro (7) se hace reaccionar con la sal sódica de ftalimida o iminodicarbonato de di-*terc*-butilo en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C durante 6-48 horas.

El dibromuro de fórmula (7) en la que Q es $-(\text{CH}_2)_9-$ está disponible en el mercado.

El dibromuro de fórmula (7) en la que Q es



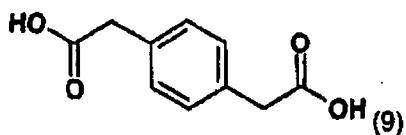
puede prepararse a partir del diol correspondiente de fórmula (8):



En un procedimiento típico, el diol (8) se trata con un reactivo de bromación adecuado tal como PBr_3 o HBr opcionalmente en presencia de un disolvente (por ejemplo, cloroformo, diclorometano o tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C durante 6-48 horas.

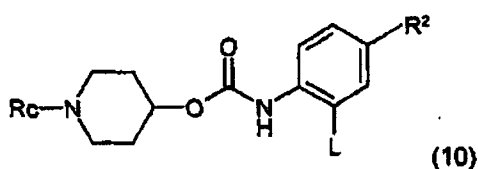
El diol (8) puede prepararse a partir del diácido disponible en el mercado (9):

GA



En un procedimiento típico, el diácido (9) se trata con un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o borano en presencia de un disolvente (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano o éter dietílico) a una temperatura comprendida entre -78°C y 150°C durante 1-48 horas.

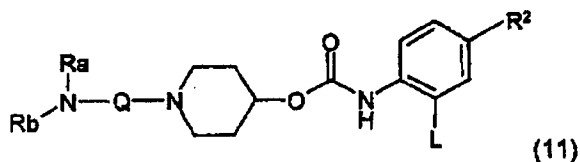
La amina (5) puede prepararse a partir del bromuro de fórmula (10) y ácido arilborónico disponible en el mercado.



Rc se selecciona para que pueda escindirse fácilmente para dar la amina libre de fórmula (5). L es un grupo saliente, preferiblemente bromo o yodo.

En un procedimiento típico, el haluro de arilo de fórmula (10) se hace reaccionar con ácido arilborónico en presencia de un catalizador de paladio adecuado (acetato de paladio/tri-*orto*-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) en un disolvente (por ejemplo, tolueno, benceno, hexano, dimetoxietano o *N,N*-dimetilformamida) en presencia de una base (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de cesio o trietilamina). Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C durante de 4 a 16 horas. Después, se escinde Rc usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como la descrita en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

Como alternativa, la amina de fórmula (4) puede prepararse a partir de la amina protegida correspondiente de fórmula (11) y ácido borónico disponible en el mercado.

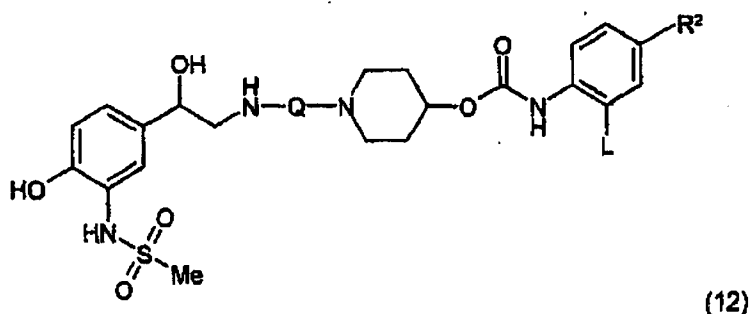


En un procedimiento típico, el haluro de arilo de fórmula (11) se hace reaccionar con ácido arilborónico en presencia de un catalizador de paladio adecuado (acetato de paladio/ tri-*orto*-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) en

58

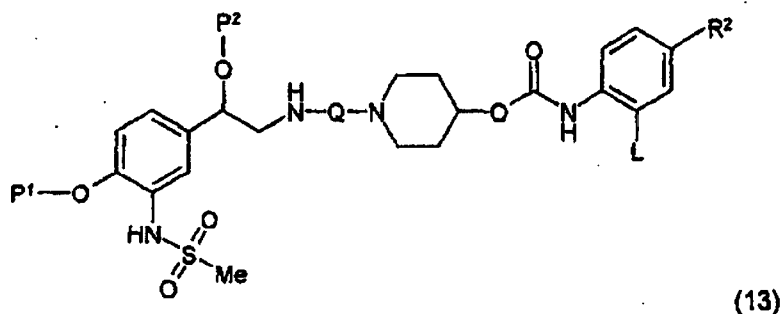
un disolvente (por ejemplo, tolueno, benceno, hexano, dimetoxietano o *N,N*-dimetilformamida) en presencia de una base (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de cesio o trietilamina). Preferiblemente, la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C durante de 4 a 16 horas.

- 5 Como alternativa, el compuesto de fórmula (1) puede prepararse a partir del bromuro correspondiente de fórmula (12) y ácido borónico disponible en el mercado.



- 10 En un procedimiento típico, el haluro de arilo de fórmula (12) se hace reaccionar con ácido arilborónico en presencia de un catalizador de paladio adecuado (acetato de paladio/tri-*orto*-tolilfosfina de fórmula $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-Tol})_3$) en un disolvente (por ejemplo, tolueno, benceno, hexano, dimetoxietano o *N,N*-dimetilformamida) en presencia de una base (por ejemplo, hidrogenocarbonato sódico o carbonato de cesio). Preferiblemente, la reacción se realiza a una
- 15 temperatura comprendida entre 80°C y 110°C durante de 4 a 16 horas. Opcionalmente, los hidroxilos y el centro básico pueden protegerse usando metodología convencional tal como la descrita en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

- 20 El bromuro de fórmula (12) puede prepararse a partir del compuesto protegido correspondiente de fórmula (13):



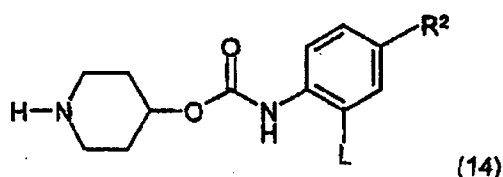
en la que P^1 y P^2 son grupos protectores de hidroxilo adecuados. Preferiblemente, P^1 es bencilo y P^2 es TBDMS.

Los grupos protectores pueden escindirse fácilmente para dar el bromuro de

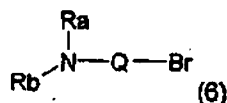
5d

fórmula (12) usando metodología convencional para escindir grupos protectores de hidroxí tal como la descrita en el libro de texto T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981. El bromuro de fórmula (13) puede prepararse a partir del bromuro de fórmula (3) y la amina desprotegida de fórmula (11) en la que Ra y Rb = H. En un procedimiento típico, la amina de fórmula (11) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (3) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo o acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico o hidrogenocarbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, durante de 12 a 48 horas.

La amina de fórmula (11) puede prepararse a partir de la amina correspondiente de fórmula (14):

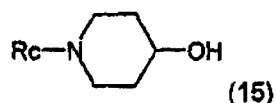


con un bromuro de fórmula (6)



En un procedimiento típico, la amina de fórmula (14) se hace reaccionar con un bromuro de fórmula (6) opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, propionitrilo o acetonitrilo), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico o hidrogenocarbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 80°C y 120°C, durante de 12 a 48 horas.

La amina de fórmula (14) puede prepararse a partir de la amina protegida correspondiente de fórmula (15) y el isocianato correspondiente.



El isocianato puede estar disponible en el mercado o puede prepararse como un intermedio a partir de la amina o ácido carboxílico correspondiente. En un

60

procedimiento típico, la amina (15) se trata con el isocianato opcionalmente en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo, dimetilsulfóxido, tolueno, *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato potásico o hidrogenocarbonato potásico) a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, durante de 1 a 48 horas. Rc se selecciona para que pueda escindirse fácilmente para dar la amina libre de fórmula (5) usando metodología convencional para escindir grupos protectores de nitrógeno tal como la descrita en el libro de texto T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981.

Para algunas de las etapas del procedimiento descrito anteriormente en este documento para la preparación de los compuestos de fórmula (1), puede ser necesario proteger las funciones reactivas potenciales que no se desee hacer reaccionar, y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En tal caso, puede utilizarse cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse métodos de protección y desprotección tales como los descritos por T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (*Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994).

Todas las reacciones y preparaciones anteriores de materiales de inicio nuevos utilizadas en los métodos precedentes son reactivos convencionales y apropiados, y las personas con experiencia en la técnica conocerán con referencia a la bibliografía precedente y ejemplos y preparaciones que allí se citan, las condiciones de reacción para su realización o preparación, como también los procedimientos para aislar los productos.

Además, los compuestos de fórmula (1) así como el intermedio para la preparación de los mismos pueden purificarse de acuerdo con diversos métodos bien conocidos, tales como, por ejemplo, cristalización o cromatografía.

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

- R¹ es F o Cl, y/o,
- R² es H, F o Cl, preferiblemente H o F, y/o
- Q es -(CH₂)₉-.

Son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención:

(3'-Fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-

61

[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo,
(3'-Cloro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[{(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-
[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo, y
(3'-Cloro-5-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[{(2R)-2-hidroxi-2-{4-
5 hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo,
o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los
mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1)
10 incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos.

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

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

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales
25 de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of
Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermut (Wiley-
VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (1)
30 se pueden preparar mediante uno o más de tres métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1) con el ácido o la base
deseada;

(ii) eliminando un grupo protector de ácido o base lábil de un precursor adecuado
del compuesto de fórmula (1) o por apertura del anillo de un precursor
35 cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la

62

base adecuada; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (1) en otra por reacción con un ácido o base adecuada o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

5

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

10

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

15

disolvente es agua. Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión de fármaco-molécula hospedadora donde, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y la molécula hospedadora están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de dichos complejos, véase J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

20

25

De aquí en adelante, todas las referencias a los compuestos de fórmula (1) incluyen referencias a sus sales, solvatos y complejos y a los solvatos y complejos de sus sales.

30

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de fórmula (1) tal como se define en este documento, incluyendo todos los polimorfismos y sus hábitos cristalinos, profármacos y sus isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) tal como se define a continuación en este documento y compuestos isotópicamente marcados de fórmula (1).

35

Tal como se ha indicado anteriormente, los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (1) están también dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados pueden, por sí mismos, cuando se administran al

organismo, convertirse en compuestos de fórmula (1) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (1) con determinados restos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica como "pro-restos" tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la invención incluyen:

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

Pueden encontrarse ejemplos adicionales de los grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos, en las referencias mencionadas anteriormente.

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

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

- (i) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-NHR^1 \rightarrow -NH_2$), y
- (ii) cuando el compuesto de fórmula (1) contiene un resto fenilo, un derivado de fenol del mismo ($-Ph \rightarrow -PhOH$).

64

Incluidos dentro de la presente invención se encuentran todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (1), incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y mezclas de uno o más de ellos. También se incluyen sales de adición
5 de ácidos y de bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse por técnicas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

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

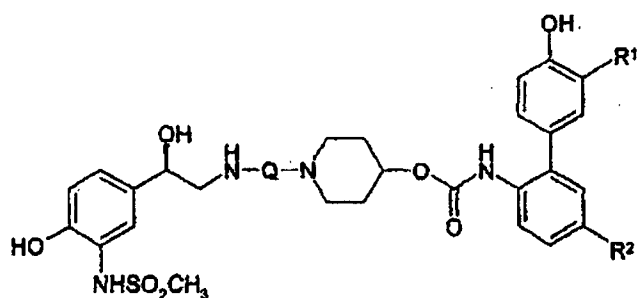
Alternativamente, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer
15 reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (1) contenga un resto ácido o base, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla de diastereoisómeros resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o los dos diastereoisómeros puede convertirse en
20 el(los) enantiómero(s) puro(s) correspondiente(s), por medios conocidos por un especialista en la técnica.

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

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas
30 convencionales conocidas por los especialistas en la técnica - véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se prefiere el estereoisómero (R) de la fórmula que se muestra a continuación, en la que R¹, R² y Q son como se definen en la reivindicación 1:

65



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

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (1), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono -14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de que se incorporan fácilmente y de que se dispone de medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media o menores requisitos de dosificación, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de un receptor por un sustrato.

Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (1) en general se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos, usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse por un

66

isótopo, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona o d₆-DMSO.

Los compuestos de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas, son compuestos farmacéuticamente activos valiosos, que son adecuados para la terapia y profilaxis de numerosos trastornos en los que el
5 agonismo del receptor β_2 y el antagonismo del receptor muscarínico pueden producir beneficio, en particular las enfermedades alérgicas y no alérgicas de las vías respiratorias.

Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por
10 ejemplo, como bloques sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este propósito puede usarse secado por microondas o por radiofrecuencia. Se pueden administrar solos o combinados con uno o más compuestos distintos de la invención o combinados con uno o más fármacos
15 distintos (o en cualquiera de sus combinaciones). En general, se administrarán en forma de una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo
20 particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para suministrar los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica. Dichas composiciones y
25 métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1.995).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal o puede emplearse la administración bucal o sublingual
30 por medio de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo rellenas con líquido), chicles, sistemas de
35 múltiples partículas o de nanopartículas, geles, soluciones sólidas, liposomas,

películas, óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse reconstituyendo un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

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

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

En general, se usan aglutinantes para impartir cualidades de cohesión a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

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

En general, los comprimidos también contienen lubricantes tales como

estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, estearil-fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes constituyen generalmente de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

- 5 Otros ingredientes posibles incluyen agentes antioxidantes, colorantes, aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

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

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o por medio de un rodillo para formarlos. Como alternativa, las mezclas o porciones de mezclas de los comprimidos pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, pueden congelarse en estado fundido o extruirse antes de formar el comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; puede incluso encapsularse.

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

Las películas de consumo oral para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película fina soluble en agua o expansible en agua típicamente flexibles que se pueden disolver rápidamente o adherirse a las mucosas y típicamente comprenden un compuesto de fórmula (1), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o un emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

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

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

5 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimuladores de la saliva, agentes de refrigeración, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes para proporcionar volumen, agentes antiespumantes, tensioactivos y agentes para enmascarar el sabor.

10 Típicamente, las películas de acuerdo con la invención se preparan secando por evaporación películas acuosas finas aplicadas como un recubrimiento sobre un soporte o papel desprendible. Esto puede realizarse en una estufa o túnel de secado, típicamente una recubridora-secadora combinada o por medio de liofilización o al vacío.

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

20 En la patente de Estados Unidos Nº 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención. En Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, de Verma et al (2001) se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. El uso de goma de mascar para conseguir la liberación controlada se describe en el documento WO
25 00/35298.

30 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

35 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como: sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un valor de pH de 3 a 9), pero para algunas



aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa, estéril o como una forma seca que debe usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

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

La solubilidad de los compuestos de fórmula (1) utilizados en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes que aumentan la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen stents recubiertos con fármaco y microesferas de poli ácido(*dl*-lactico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o por vía transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvo fino, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen: alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración, véase por ejemplo, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen liberación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía

intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componente en partículas mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como una pulverización de aerosol desde un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosana o ciclodextrina.

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

Antes del uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se micronizan hasta alcanzar un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente menor de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier método de trituración apropiado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), blísteres y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o puede estar en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para el uso en un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes



alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas a la administración por inhalación/intranasal.

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

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se administran típicamente a una dosis medida o "descarga" que contiene entre 0,001 mg y 10 mg del compuesto de fórmula (1). La dosis diaria total estará típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 40 mg, que pueden administrarse en una dosis única o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de fórmula (1) son particularmente adecuados para administración por inhalación.

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

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente a los ojos o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen: ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ej., silicona), obleas, lentes y sistemas de material en forma de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa,



hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

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

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

Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como complejos de otro tipo. Como alternativa para dirigir la formación de complejos con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más usadas para estos fines son alfa-, beta- y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en la Solicitudes de Patentes Internacionales N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

En la medida en que puede ser conveniente administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o estado particular, está dentro del alcance de la presente invención, que se pueden combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, una de las cuales al menos contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, conteniendo por lo menos una de ellas un compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la invención, y medios para retener separadas dichas composiciones, tal como un envase, frasco dividido o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de ampollas familiar usado para empaquetar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo parenteral, para administrar las

composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el kit comprende típicamente instrucciones para la administración y puede disponer de un denominado recordatorio.

5 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,001 mg a 5000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, una dosis diaria intravenosa puede requerir solamente entre 0,001 mg y 40 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas y, a la
10 discreción del médico, puede estar fuera del intervalo típico proporcionado en este documento.

 Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que pesa de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis de sujetos cuyos pesos estén fuera de este intervalo, tales como niños y personas de
15 edad avanzada.

 Para evitar dudas, las referencias en esta memoria al "tratamiento" incluyen las referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

 De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (1), o sus sales, derivados o composiciones farmacéuticamente
20 aceptables, también se pueden utilizar como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se han de coadministrar a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado, tal como el tratamiento de procesos de enfermedad patofisiológicamente relevantes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, (i) broncoconstricción, (ii) inflamación, (iii)
25 alergia, (iv) destrucción de tejido, (v) signos y síntomas tales como disnea, tos. El segundo y demás agentes terapéuticos adicionales también puede ser un compuesto de la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, formas o composiciones derivadas del mismo, o uno o más agonistas β_2 , antagonistas muscarínicos o compuestos activos como agonistas beta 2 y como antagonistas
30 muscarínicos conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y demás agentes terapéuticos se seleccionarán entre una clase diferente de agentes terapéuticos.

 Tal como se emplean en la presente, los términos "co-administración", "co-administrado" y la expresión "en combinación con", haciendo referencia a los
35 compuestos de fórmula (1) y uno o más de otros agentes terapéuticos, tienen como



fin y se refieren e incluyen lo siguiente:

- administración simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de administración que libera dichos componentes prácticamente al mismo tiempo a dicho paciente,
- administración prácticamente simultánea de dicha combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificaciones separadas que el paciente toma prácticamente al mismo tiempo, tras lo cual dichos componentes se liberan prácticamente al mismo tiempo a dicho paciente,
- administración secuencial de tal combinación de compuestos de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente en necesidad de tratamiento, cuando tales componentes se formulan uno aparte del otro en formas de dosificación separadas que se toman en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, tras lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente en momentos diferentes a dicho paciente; y
- administración secuencial de dicha combinación de compuesto(s) de fórmula (1) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de dosificación que libera dichos componentes en un modo controlado, tras lo cual el paciente la toma en forma concurrente, consecutiva y/o superpuesta en los mismos horarios y/o en horarios diferentes,

donde cada parte puede administrarse por la misma vía o por una vía diferente.

Los ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que se pueden utilizar en combinación con el o los compuestos de fórmula (1), o sus sales, derivados o composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello,

- (a) Inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP),
- (b) Antagonistas de leucotrieno (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,

- (c) Antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,
- (d) Agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoreceptores α_1 y α_2 para uso anticongestivo,
- (e) Inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- 5 (f) Teofilina,
- (g) Cromoglicato sódico,
- (h) Inhibidores de COX, tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 no selectivos como selectivos (AINE),
- (i) Antagonistas de receptores de prostaglandinas e inhibidores de prostaglandina sintasa,
- 10 (j) Glucocorticosteroides orales e inhalados,
- (k) Anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,
- (l) Agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),
- (m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,
- 15 (n) Antagonistas del receptor de quinina B₁ y B₂,
- (o) Agentes inmunosupresores,
- (p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (q) Antagonistas de receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- (r) Inhibidores de elastasa,
- 20 (s) Agonistas del receptor de adenosina A2a,
- (t) Inhibidores de uroquinasa,
- (u) Compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo agonistas de D2,
- (v) Moduladores de la ruta NF κ B, por ejemplo inhibidores de IKK,
- 25 (w) Moduladores de rutas de señalización de citoquinas tales como inhibidores de la MAP quinasa p38, quinasa syk o quinasa JAK,
- (x) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,
- (y) Agentes que mejoran las respuestas a corticosteroides inhalados,
- (z) Antibióticos y agentes antivirales contra microorganismos que pueden colonizar
- 30 el tracto respiratorio,
- (aa) Antagonistas de prostaglandinas tales como antagonistas de DP1, DP2 o CRTH2,
- (bb) Inhibidores de HDAC,
- (cc) Inhibidores de la quinasa PI3,
- 35 (dd) Inhibidores de p38 y,

(ee) Antagonistas de CXCR2.

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

- 5 - antagonistas de H3,
- Inhibidores de PDE4,
- glucocorticosteroides,
- Agonistas del receptor de adenosina A2a,
- Moduladores de las vías de señalización de citocina tales como MAP quinasa p38
- 10 o quinasa syk, o,
- Se prefieren antagonistas de leucotrienos (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄.

De acuerdo con la presente invención, se prefiere adicionalmente la combinación de los compuestos de fórmula (1) con:

- 15 - glucocorticosteroides, en particular glucocorticosteroides inhalados con efectos colaterales sistémicos reducidos, incluyendo prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona.

20

Se debe tener en cuenta, que todas las referencias de esta memoria para el tratamiento, incluyen un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Los compuestos de fórmula (1) tienen la capacidad de interactuar con el

25 receptor β 2 y con receptores muscarínicos colinérgicos, y por lo tanto tienen una amplia serie de aplicaciones terapéuticas, como se describe con detalle más adelante, debido al papel esencial que juegan el receptor β 2 y receptores muscarínicos en la fisiología de todos los mamíferos.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los

30 compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las que están implicados el receptor β 2 y/o receptores muscarínicos. Más específicamente, la presente invención se refiere también a los compuestos de fórmula (1), o sus sales, derivados o composiciones

35 farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de enfermedades,

trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE bronquial tóxica, asma
5 bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alergenitos, asma inducida por aire frío, asma
10 ocupacional, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancia del recién nacido y bronquiolitis,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
- 15 • enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular cualquier enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye
20 bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible, síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías
25 respiratorias que se asocia con la hipertensión pulmonar,
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, laringotraqueobronquitis, bronquitis seca, bronquitis asmática
30 infecciosa, bronquitis productiva, estafilococos o bronquitis por estafilococos y bronquitis vesicular,
- lesión pulmonar aguda,
- bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste
35 en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacciforme, bronquiectasia

fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

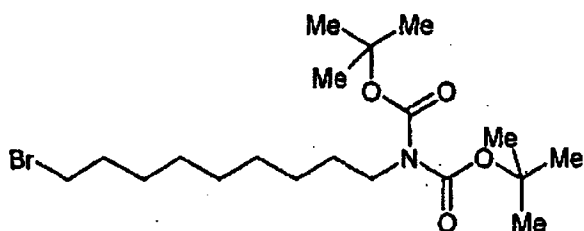
Otro aspecto adicional de la presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la preparación de un fármaco que tiene actividad agonista de β_2 y una actividad antagonista muscarínica. En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (1), o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones que implican los receptores beta 2 y muscarínico, en particular las enfermedades y/o afecciones que se han indicado anteriormente.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método particularmente interesante para tratar a un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1) o su sal, derivado o composición farmacéuticamente aceptable. De forma más precisa, la presente invención proporciona un método particularmente interesante para el tratamiento de una enfermedad y/o afección que implica los receptores beta 2 y muscarínico, en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular las enfermedades y/o afecciones indicadas anteriormente, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (1), sus sales farmacéuticamente aceptables y/o formas derivadas.

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

Preparación 1

Éster terc-butílico del ácido (9-bromo-nonil)-dicarbámico



Se añadió en una porción hidruro sódico (1,31 g de una dispersión al 60% en aceite, 30,0 mmol) a una solución agitada de iminodicarbamato de di-terc-butilo (6,50 g, 30,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 0°C en una atmósfera de

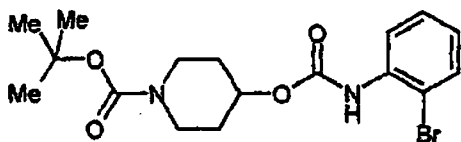


nitrógeno. La reacción se agitó durante 5 minutos a 0°C y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota 1,9-dibromononano (8,60 g, 30,0 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se añadieron cuidadosamente éter dietílico (50 ml) y agua (20 ml), los extractos orgánicos se separaron, la capa acuosa se lavó con éter dietílico (50 ml), los extractos orgánicos se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró *al vacío* para producir un aceite transparente. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico:hexano (10/90 en volumen) para formar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 5,80 g.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,30 (10H, m), 1,50 (20H, m), 1,83 (2H, m), 3,42 (2H, t), 3,58 (2H, t) ppm.

Preparación 2

4-(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

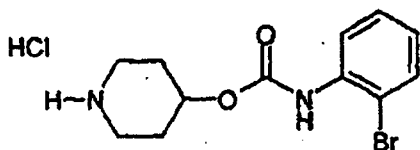


Se disolvió 1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1,00 g, 5,00 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió trietilamina (0,70 ml, 5,00 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 2-bromofenilisocianato (1,00 g, 5,00 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 5 minutos y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío para formar un sólido oleoso que se suspendió en pentano (20 ml) durante 10 minutos y el sólido se retiró por filtración para formar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 1,35 g.

LRMS (APCI) : m/z 299 [M-boc+H]⁺.

Preparación 3

Hidrocloruro de (2-bromofenil)carbamato de piperidin-4-ilo



Se disolvió 4-(((2-bromofenil)amino)carbonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de

terc-butilo (Preparación 2, 35,0 g, 88,0 mmol) en ácido clorhídrico (175 ml de una solución 4 M en dioxano) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el sólido resultante se suspendió en éter dietílico (100 ml) durante 30 minutos. El sólido se aisló por filtración para formar el

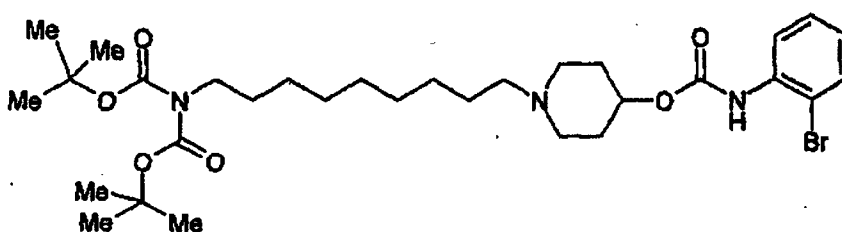
5 compuesto del título en forma de un sólido blanco, 27,3 g.

LRMS (APCI) : m/z 299 [M+H]⁺.

Preparación 4

{9-[4-({[(2-Bromofenil)amino]carbonil)oxi]piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-

10 terc-butilo



Se suspendió hidrocloreto de (2-bromofenil)carbamato de piperidin-4-ilo (Preparación 3, 4,85 g, 14,5 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y se añadió trietilamina (4,00 ml, 28,9 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución

15 de éster terc-butilico del ácido (9-bromo-nonil)-dicarbámico (Preparación 1, 6,10 g, 14,4 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y la reacción se calentó a 50°C durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (300 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (2 x 200 ml) y agua (150 ml), se

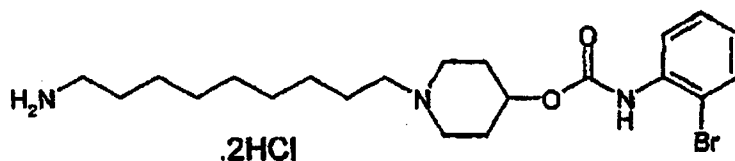
20 secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50/50 en volumen) para formar el compuesto del título, 6,50 g.

LRMS (APCI) : m/z 642 [M+H]⁺.

25

Preparación 5

Dihidrocloreto de (2-bromofenil)carbamato de 1-(9-aminononil)piperidin-4-ilo

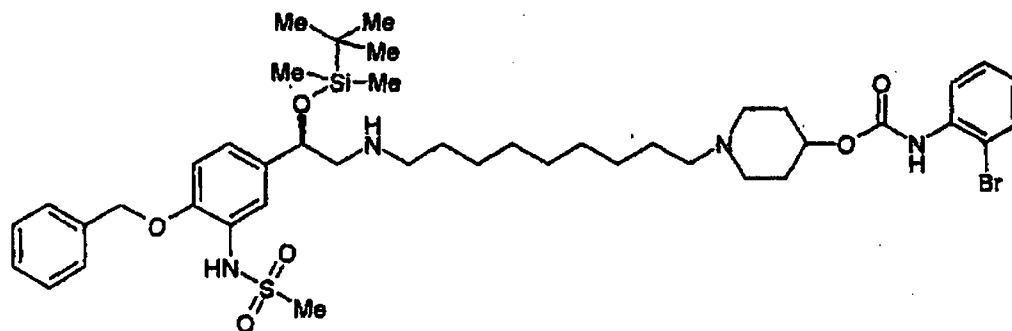


62

Se disolvió {9-[4-{{{(2-bromofenil)amino}carbonyl}oxi}piperidin-1-il]nonil}imidodicarbonato de di-terc-butilo (Preparación 4, 20,0 g, 31 mmol) en dioxano (200 ml) y se añadió en una porción ácido clorhídrico (160 ml de una solución 4 M en dioxano) a temperatura ambiente. Precipitó un sólido blanco y se
5 añadió agua (50 ml) para disolver el sólido. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y el disolvente se retiró al vacío para formar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 18,3 g.
LRMS (APCI) : m/z 441 [M+H]⁺.

10 Preparación 6

(2-Bromofenil)carbamato de 1-(9-{{{(2R)-2-{4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil}amino}nonil}piperidin-4-ilo

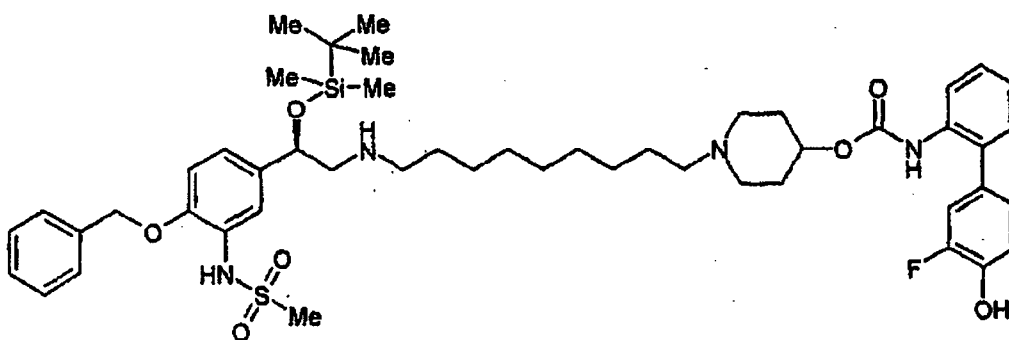


Se calentaron dihidrocloruro de (2-bromofenil)carbamato de 1-(9-aminononil)piperidin-4-ilo (Preparación 5, 16,0 g, 31,2 mmol), N-{2-(benciloxi)-5-
15 [(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida (documento WO2005/080324, 16,1 g, 31,2 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (13,1 g, 156 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 90°C durante 72 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml), los
20 extractos orgánicos se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico) y el disolvente se retiró al vacío para formar un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (98/2/1 en volumen) para formar el compuesto del
25 título en forma de una goma incolora, 16,5 g. LRMS (ES): m/z 877,875 [M+H]⁺.

Preparación 7

(3'-Fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-{{{(2R)-2-{4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil}amino}nonil}piperidin-4-ilo

2

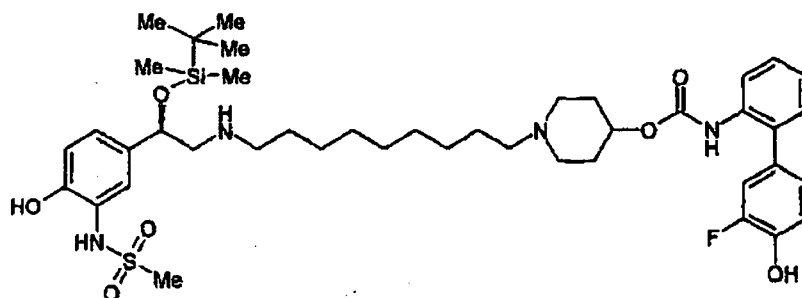


Se calentaron (2-bromofenil)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-{4-(benciloxi)-3-
 5 [[(metilsulfonil)amino]fenil]-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo
 (Preparación 6, 450 mg, 0,52 mmol), ácido 4-hidroxi-3-fluorofenilborónico (136 mg,
 0,87 mmol), carbonato sódico (164 mg, 1,54 mmol), acetato de paladio (7 mg, 0,03
 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (18 mg, 0,06 mmol) en dimetoxietano (8 ml) a 80°C en una
 atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura
 ambiente y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (2 x 30 ml) y
 salmuera (30 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El
 10 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con
 diclorometano:metanol:amoníaco (95/5/0,5 en volumen) para formar el compuesto
 del título en forma de un sólido pardo, 289 mg.

LRMS (ES): m/z 906 $[M+H]^+$.

15 Preparación 8

(3'-Fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-
 2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo



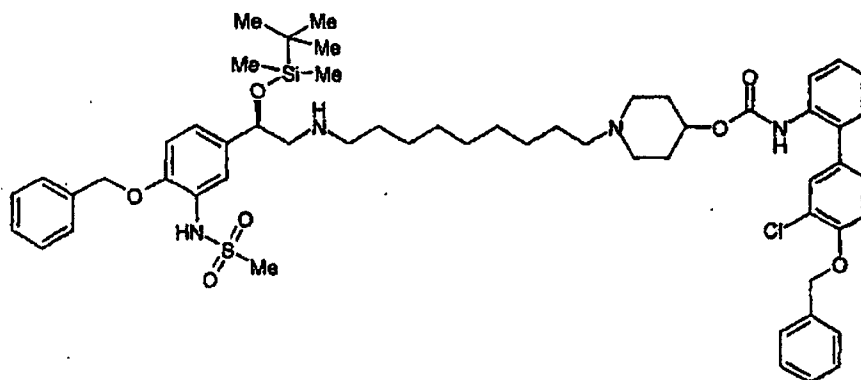
Se disolvió (3'-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-{4-
 20 (benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]-2-[[terc-
 butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo (Preparación 7, 289 mg, 0,32
 mmol) en metanol (10 ml) y se añadieron en una porción formiato amónico (403 mg,
 6,38 mmol) e hidróxido de paladio (45 mg). La reacción se calentó a reflujo durante

64

1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron más cantidad de formiato amónico (100 mg) e hidróxido de paladio (10 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y el catalizador se retiró por filtración a través de Arbocel™. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (15 ml), se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secó (sulfato de magnesio). El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite pardo, 264 mg.
LRMS (ES): m/z 816 [M+H]⁺.

10 Preparación 9

[4'-(Benciloxi)-3'-clorobifenil-2-il]carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-{4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo

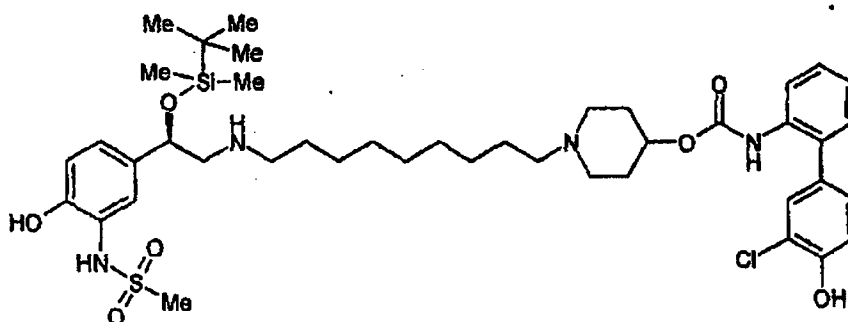


Se calentaron (2-bromofenil)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-{4-(benciloxi)-3-
15 [[(metilsulfonil)amino]fenil]-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo
(Preparación 6, 1000 mg, 1,14 mmol), ácido 4-benciloxi-3-clorofenilborónico (450
mg, 1,72 mmol), carbonato sódico (485 mg, 4,58 mmol), acetato de paladio (20 mg,
0,07 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (42 mg, 0,14 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml)
a 100°C en condiciones de microondas durante 10 minutos. La reacción se enfrió a
20 temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se añadió acetato de etilo (25
ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (50 ml), se secaron (sulfato de
magnesio) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía
en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco
(95/5/0,5 en volumen) para formar el compuesto del título en forma de un aceite
25 amarillo, 1,06 g.
LRMS (ES): m/z 1012 [M+H]⁺.

Preparación 10



(3'-cloro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo

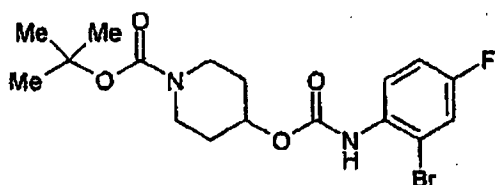


Se disolvió [4'-(benciloxi)-3'-clorobifenil-2-il]carbamato de 1-(9-[[2R)-2-4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo (Preparación 9, 1,50 g, 1,48 mmol) en terc-butil metil éter (50 ml) y se añadió en una porción paladio al 10% sobre carbono (25 mg). La reacción se hidrogenó a 68,95 kPa (10 psi) a temperatura ambiente durante 2 horas y durante 1,5 horas a 103,42 kPa (15 psi). El catalizador se retiró por filtración a través de Arbocel™ y el disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 1,08 g.

LRMS (ES): m/z 832 [M+H]⁺.

Preparación 11

4-[[[(2-Bromo-4-fluorofenil)amino]carbonil]oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

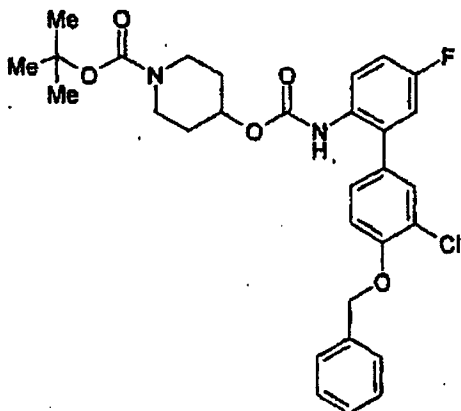


Se añadió difenilfosforilazida (1,26 g, 4,57 mmol) a una solución de ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico (1 g, 4,57 mmol) y trietilamina (0,953 ml, 6,85 mmol) en tolueno (80 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de éster terc-butilico del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (0,919 g, 4,57 mmol) en tolueno (20 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 8 horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (30 ml). Los extractos orgánicos se separaron y después la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se

secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano (10/90 en volumen) a acetato de etilo:heptano (30/70 en volumen) para formar el compuesto del título en forma de un
 5 aceite incoloro, 1,35 g
 LRMS (ESI) : m/z 317/319 [(M-BOC)H]⁺

Preparación 12

4-([4'-(Benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]amino)carbonil)oxi]piperidina-1-
 10 carboxilato de terc-butilo

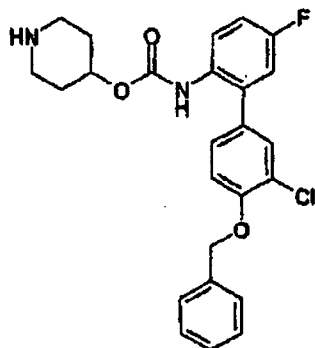


Se combinaron 4-([[(2-bromo-4-fluorofenil)amino]carbonil)oxi]piperidina-1-
 carboxilato de terc-butilo (1,25 g, 2,99 mmol) (preparación 11), ácido (4-benciloxi-3-
 clorofenil)borónico (1 g, 4,19 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,346 g, 0,3
 15 mmol), carbonato sódico (0,889 g, 8,39 mmol), dimetilformamida (15 ml) y agua (4
 ml) y la mezcla se calentó a 105°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le
 añadió éter dietílico (150 ml) y se lavó con agua (30 ml). Los extractos orgánicos se
 separaron y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 150 ml). Los extractos
 orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío
 20 para producir un aceite de color verde. El aceite se purificó por cromatografía en
 columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptano (10/90 en
 volumen) a acetato de etilo:heptano (30/70 en volumen) para formar el compuesto
 del título en forma de una espuma de color beige, 0,9 g.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 1,42 (2H, m), 1,44 (9H, s), 3,54 (2H, m), 3,30 (2H,
 25 m), 3,67 (2H, m), 4,72 (1H, m), 5,23 (2H, s), 7,07 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,24 (1H,
 m), 7,31 (1H, m), 7,38 (3H, m), 7,43 (1H, m), 7,48 (2H, m) ppm.

Preparación 13

[4'-(Benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]carbamato de piperidin-4-ilo

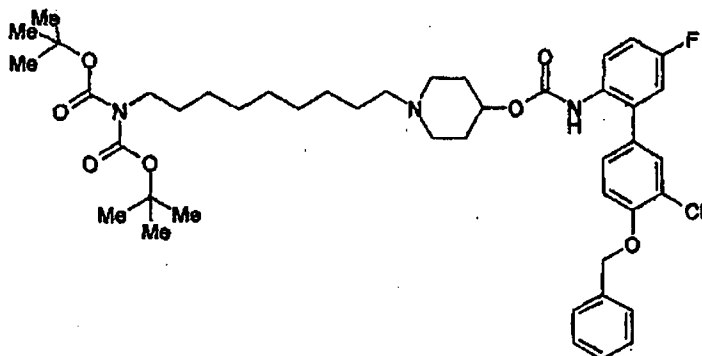


Se combinaron 4-[[[4'-(benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]amino]carbonil]oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,9 g, 1,621 mmol) (preparación 12) y una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) con precaución. El producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, 0,801 g.

LRMS(ESI): m/z 455 [M+H]⁺

Preparación 14

(9-{4-[[[4'-(Benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]amino]carbonil]oxi]piperidin-1-il}nonil)imidodicarbonato de di-terc-butilo

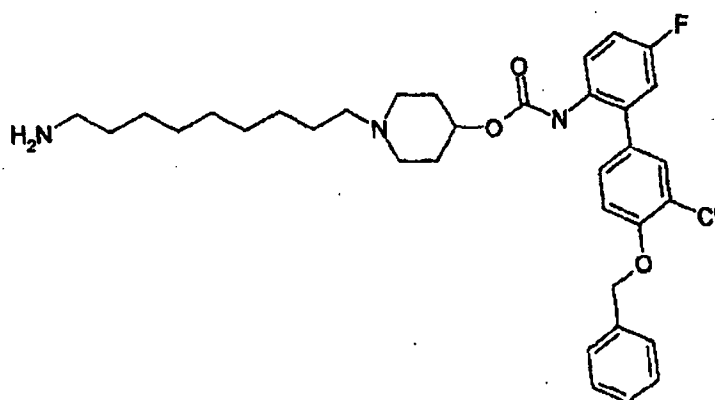


Se suspendieron [4'-(benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]carbamato de piperidin-4-ilo (0,801 g, 1,761 mmol) (preparación 13), éster terc-butílico del ácido (9-bromo-nonil)dicarbámico (0,744 g, 1,761 mmol) (preparación 1) e hidrogenocarbonato sódico (0,444 g, 5,28 mmol) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla

de reacción se calentó a 75°C en una atmósfera de nitrógeno durante 9 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa de acetato de etilo se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para producir un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (de 98/2/0,2 a 96/4/0,4 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 0,706 g. LRMS (APCI) : m/z 796 [M+H]⁺, 818 [M+Na]⁺.

10 Preparación 15

[4'-(Benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]carbamato de 1-(9-aminononil)piperidin-4-ilo

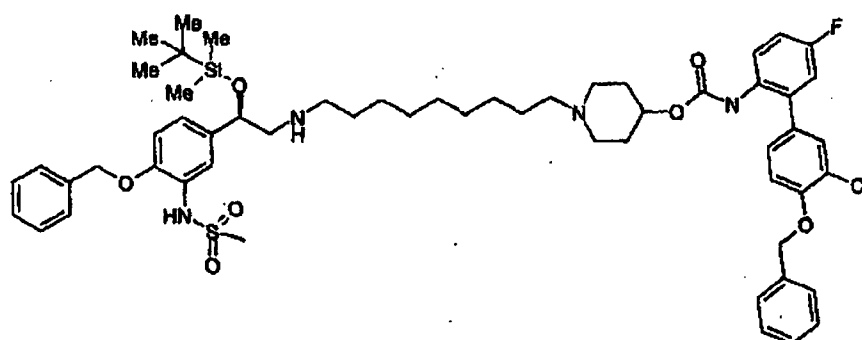


Se combinaron (9-{4-[[[4'-(benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]amino]carbonil]oxi]piperidin-1-il}nonil)imidodicarbonato de di-terc-butilo (0,706 g, 0,8865 mmol) (preparación 14) y una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) con precaución. El producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml), se secó (sulfato sódico) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige, 0,520 g. LRMS (ESI) : m/z 596 [M+H]⁺

Preparación 16

[4'-(benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]carbamato de (1-(9-[(2R)-2-{4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-{terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo

81

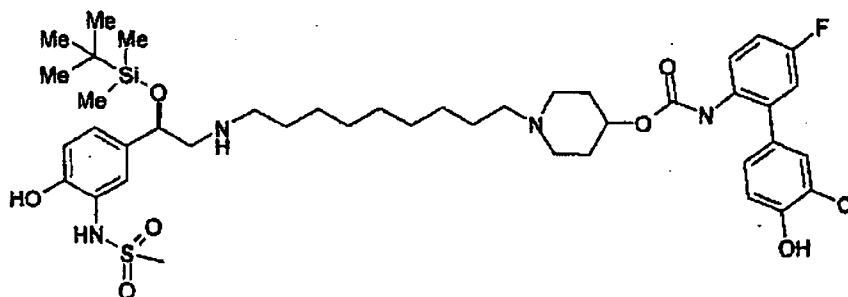


Se combinaron [4'-(benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]carbamato de 1-(9-aminononil)piperidin-4-ilo (0,52 g, 0,872 mmol) (preparación 15), N-{2-(benciloxi)-5-[(1R)-2-bromo-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]fenil}metanosulfonamida (documento
5 WO 2005/080324, 0,449 g, 0,872 mmol), hidrogenocarbonato sódico (0,22 g, 2,62 mmol) y acetonitrilo (7,0 ml) y la mezcla se calentó a 85°C durante 48 horas. El disolvente se retiró al vacío, dejando un aceite amarillo que se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). Los extractos orgánicos se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los extractos orgánicos se
10 combinaron, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir un aceite de color amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (de 98/2/0,2 a 96/4/0,4 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, 0,4 g.

15 LRMS (ESI) : m/z 1030 [M+H]⁺

Preparación 17

(3'-Cloro-5-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo
20



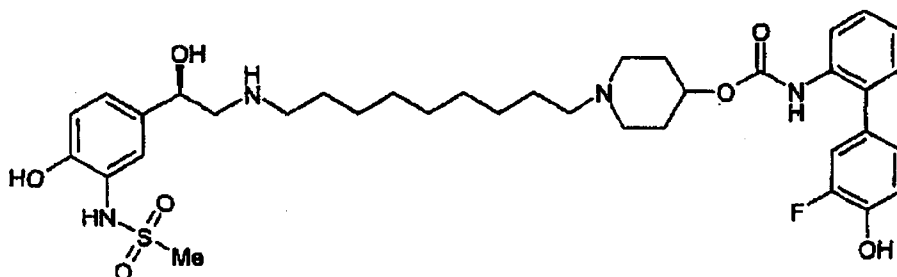
Se disolvió [4'-(benciloxi)-3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il]carbamato de (1-(9-[[2R)-2-{4-(benciloxi)-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo (0,4 g, 3,88 mmol) (preparación

20

16) en terc-buti metil éter (30 ml). Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,06 g) y la mezcla de reacción se sometió a condiciones de hidrogenación a 40°C a 275,79 kPa (40 psi) durante 3 horas. La reacción se filtró a través de Arbocel™, el filtrado se aisló y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por
5 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (de 98/2/0,2 a 95/5/0,5 en volumen) para formar el compuesto del título, 0,222 g. LRMS (ESI) : m/z 849 [M+H]⁺

Ejemplo 1

10 (3'-Fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo



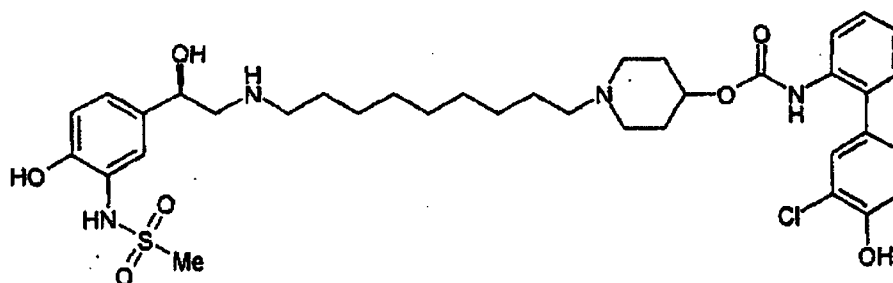
Se disolvió (3'-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-{4-hidroxi-3-
butil(dimetil)silil]oxi}-2-{4-hidroxi-3-
15 [[(metilsulfonil)amino]fenil]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo (Preparación 8, 264 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió en una porción trihidrofluoruro de trietilamina (261 mg, 1,62 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se añadió más cantidad de tetrahidrofurano (6 ml) y amoníaco 880 (6 ml). La reacción se agitó durante 20 minutos, el disolvente se retiró al vacío,
20 se añadió metanol (10 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 880 (de 98/2/0,2 a 87/13/1,3 en volumen) para formar el compuesto del título en forma de un sólido pardo, 106 mg.
LRMS (ES): m/z 701 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 2

(3'-Cloro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo

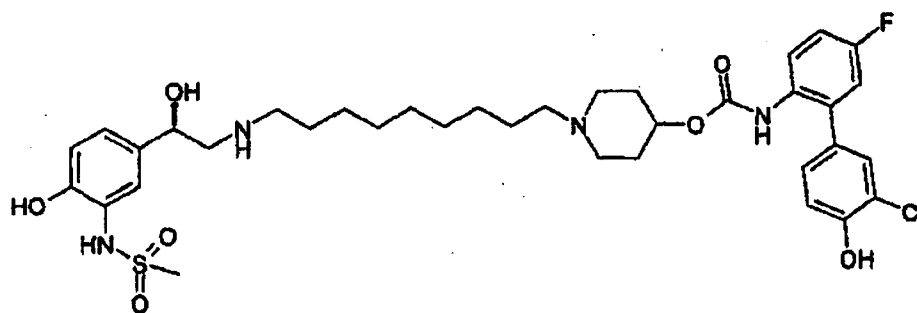
an



Se disolvió (3'-cloro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-
 5 [[(metilsulfonyl)amino]fenil]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo (Preparación 10, 1,08 g, 1,30 mmol) en metanol (30 ml) y se añadió en una porción trihidrofluoruro de trietilamina (230 mg, 1,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadió más cantidad de trihidrofluoruro de trietilamina (230 mg, 1,43 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna
 10 sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniac 880 (95/5/0,5 en volumen) para formar el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 200 mg.
 LRMS (ES): m/z 717,719 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 3

(3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[[[(metilsulfonyl)amino]fenil]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo



Se disolvió (3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-
 20 [[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-{4-hidroxi-3-
 [[(metilsulfonyl)amino]fenil]etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo (0,222 g, 0,261 mmol) (preparación 17) en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió tris-hidrofluoruro de trietilamina (0,213 ml, 1,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió amoniac 880 (0,1 ml) y después la mezcla

92

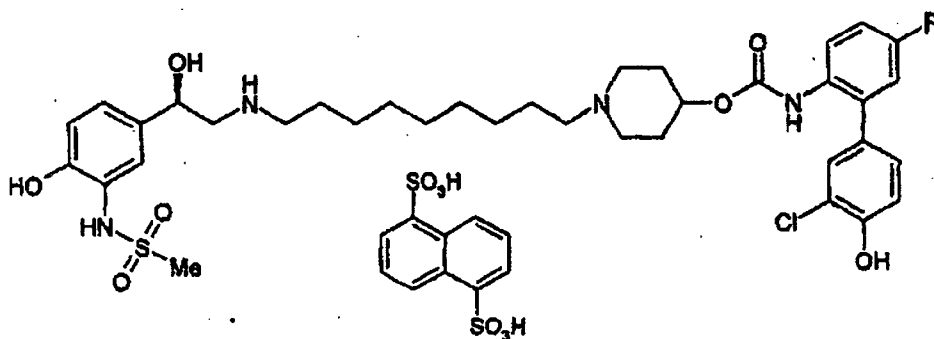
de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los extractos orgánicos se separaron y la capa acuosa se lavó con diclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío para producir un sólido de color beige. Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco 880 (de 95/5/0,5 a 80/20/2 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 0,095 g.

LRMS (ESI) : 735 [M + H]⁺

10

Ejemplo 4

Naftaleno-1,5-disulfonato sw (3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo



15

Se disolvió (3'-cloro-5-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo (0,027 g, 0,0367 mmol) (ejemplo 3) en metanol (10 ml). Se añadió una solución de ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidrato (0,0132 g, 0,0367 mmol) en metanol (1 ml) y la solución se almacenó a temperatura ambiente durante 65 horas. El compuesto del título (sólido blanco cristalino) se filtró de la mezcla y se secó al vacío, 0,004 g.

20

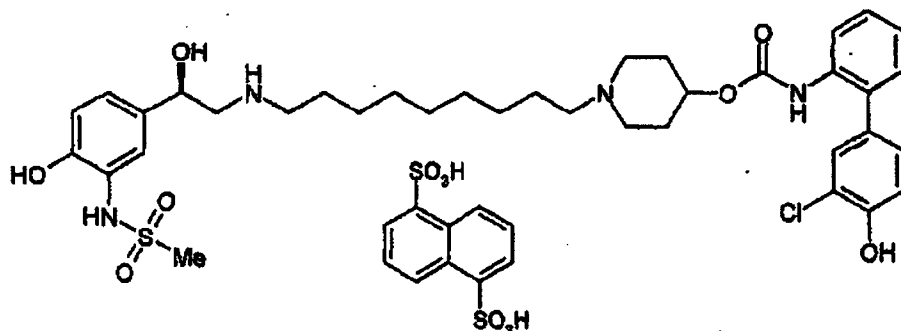
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 2,94 (3H, s – pico diagnóstico para NHSO₂Me), 9,01 (2H, d – pico diagnóstico para protones de naftaleno) ppm.

25

Ejemplo 5

Naftaleno-1,5-disulfonato de (3'-cloro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-[9-[[[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil]piperidin-4-ilo

93

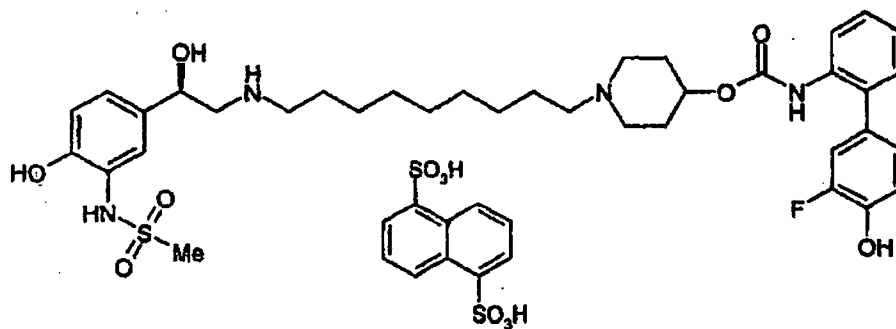


Se disolvió (3-'cloro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino)nonil)piperidin-4-ilo (120 mg, 0,17 mmol) (ejemplo 2) en metanol (4 ml). Se añadió una solución de ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidrato (60 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 ml) y la solución se almacenó a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado blanco (5 horas). La mezcla se filtró, se lavó con metanol frío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (68 mg) en forma de un sólido cristalino blanco.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ = 2,93 (3H, s – pico diagnóstico para NHSO₂Me), 9,01 (2H, d – pico diagnóstico para protones de naftaleno) ppm.

Ejemplo 6

Naftaleno-1,5-disulfonato de (3-'fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino)nonil)piperidin-4-ilo



15

Se disolvió (3-'fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-(((2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-[(metilsulfonyl)amino]fenil}etil)amino)nonil)piperidin-4-ilo (160 mg, 0,23 mmol) (ejemplo 1) en metanol (20 ml). Se añadió una solución de ácido 1,5-naftalenodisulfónico tetrahidrato (66 mg, 0,23 mmol) en metanol (5 ml) y la solución se dejó durante 96 horas antes de la retirada de aproximadamente la mitad del metanol en un evaporador rotatorio. La mezcla se calentó a 70°C durante 5 minutos para conseguir una disolución total y después se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado que se retiró por

20

filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido cristalino pardo pálido.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 2,95 (3H, s – pico diagnóstico para NHSO_2Me), 8,88 (2H, d – pico diagnóstico para protones de naftaleno) ppm.

5

Evaluación funcional de actividad antagonista usando un ensayo indicador de β -lactamasa en células enteras en células CHO que expresan el receptor hM_3

Cultivo Celular

10 Se transfectaron células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban de manera recombinante el receptor muscarínico M_3 humano con el plásmido NFAT_ β -Lac_Zeo. Las células se cultivaron en DMEM con Glutamax-1, suplementado con HEPES 25 mM (Life Technologies 32430-027), que contenía FCS al 10% (suero bovino fetal; Sigma F-7524), piruvato sódico 1 mM (Sigma S-8636), NEAA
15 (aminoácidos no esenciales; Invitrogen 11140-035) y 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Zeocin (Invitrogen R250-01).

Protocolo de ensayo hM_3 β -Lac

Se recogieron células para el ensayo cuando alcanzaron una confluencia de
20 80-90% usando solución de disociación celular sin enzimas (Life technologies 13151-014) incubada con las células durante 5 min a 37°C en una atmósfera que contenía 5% de CO_2 . Se recogieron las células separadas en medio de crecimiento caliente y se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min, se lavaron en PBS (solución salina tamponada con fosfato; Life Technologies 14190-094) y se centrifugaron de
25 nuevo como se ha descrito. Las células se resuspendieron a 2×10^6 células/ml en medio de crecimiento (composición como se ha descrito anteriormente). Se añadieron 20 μl de esta suspensión celular a cada pocillo de una placa de fondo transparente negro de 384 pocillos (Greiner Bio One 781091-PFI). El tampón de ensayo usado fue PBS suplementado con Pluronic F-127 al 0,05% (Sigma 9003-11-
30 6) y DMSO al 2,5%. La señalización del receptor muscarínico M_3 se estimuló usando carbamil colina 80 nM (Aldrich N240-9) incubada con las células durante 4 h a $37^\circ\text{C}/5\%$ de CO_2 y se controló al final del periodo de incubación usando un lector de placas Tecan SpectraFluor+ (excitación λ 405 nm, emisión 450 nm y 503 nm). Se añadieron los compuestos de ensayo al ensayo al principio del periodo de
35 incubación de 4 h y se midió la actividad del compuesto como la inhibición

dependiente de la concentración de la señal inducida por carbamil colina. Se representaron las curvas de inhibición y se generaron valores de CI_{50} usando un ajuste sigmoideo de 4 parámetros y se convirtieron en valores de K_i usando la corrección de Cheng-Prusoff y el valor de K_D para carbamil colina en el ensayo.

5

Evaluación funcional de potencia y eficacia agonista usando un ensayo de indicador de luciferasa en células enteras en células CHO que expresan el receptor hB_2 .

Cultivo Celular

10 Se mantuvieron células CHO (ovario de hámster chino) que expresaban recombinantemente el receptor adrenérgico B_2 humano y se transfectaron con un gen indicador de enzima luciferasa, en medio de crecimiento compuesto por F12:DMEM (Sigma D6421) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS: Sigma F03921), 10 μ g/ml de puomicina (Sigma N277698), 0,5 mg/ml de Geneticin G418
15 (Sigma G7034) y L-glutamina 2 mM (Sigma G7513). Las células se mantuvieron en condiciones estériles a 37°C, en una atmósfera que contenía 5% de CO_2 .

Protocolo de Ensayo de Luciferasa hB_2

Se recogieron células para el ensayo cuando alcanzaron una confluencia del
20 80-90% usando solución de disociación celular sin enzimas (Life technologies 13151-014) incubada con las células durante 5 min a 37°C en una atmósfera que contenía 5% de CO_2 . Las células separadas se recogieron en medio de crecimiento caliente (de la composición descrita anteriormente), y se resuspendieron en medio de ensayo F12:DMEM (Sigma D6421) que contenía suero bovino fetal (FBS; Sigma
25 F03921) al 1%, 10 μ g/ml de puomicina (Sigma N277698), 0,5 mg/ml de Geneticin G418 (Sigma G7034) y L-glutamina (Sigma G7513) 2 mM para dar una concentración de células viables de 1×10^6 células/ml. Se añadieron 10 μ l de esta suspensión a cada pocillo de una placa de 384 pocillos de bajo volumen tratada con cultivo tisular (Greiner788073) y la placa se incubó en una atmósfera que contenía
30 5% de CO_2 a 37°C durante 2 h. Se prepararon intervalos de concentraciones de compuestos de ensayo en solución salina tamponada con fosfato que contenía pluronic-F127 al 0,05% (Sigma P2443) y DMSO al 2,5%. Se añadieron 2 μ l de cada concentración de ensayo a los pocillos apropiados y la placa de 384 pocillos se devolvió al incubador durante 4 h más. Al final del periodo de incubación, se
35 añadieron 4 μ l de reactivo Steady-Glo reagent (sistema de ensayo de luciferasa

ab

Steady-Glo (Promega E2520) a cada pocillo y la placa se leyó inmediatamente en un lector de placas Leadseeker (Amersham Bioscience) usando un filtro de 660 nm. Se representaron las curvas de concentración-efecto y se generaron los valores de CE_{50} usando un ajuste sigmoideo de 4 parámetros usando un programa de análisis de datos local. En cada ensayo se procesó isoprenalina como patrón de referencia.

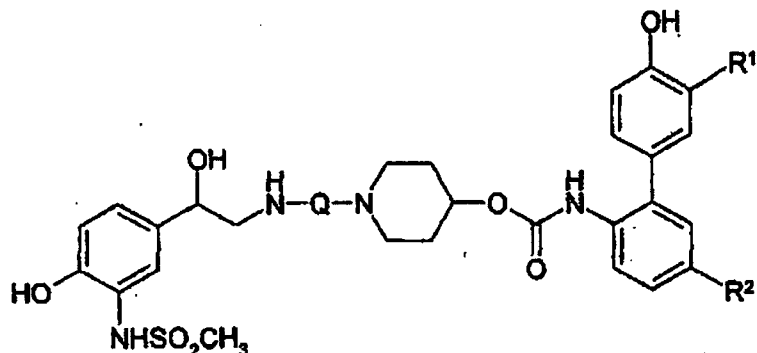
Los ejemplos 1 y 2 se ensayaron de acuerdo con los ensayos descritos anteriormente y se obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo	CE_{50} - beta2 (nM)	CI_{50} -M3 (nM)
1	1,01 (n = 2)	2,93 (n = 2)
2	0,133 (n = 3)	0,725 (n = 6)
3	0,252 (n = 5)	1,07 (n = 3)

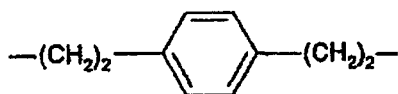
AA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (1)



- 5 en la que
R¹ es halo,
R² es H o halo, y
Q se selecciona entre -(CH₂)₉- o



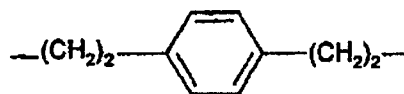
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que R¹ es F.

- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que R¹ es Cl.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que Q es -
20 (CH₂)₉-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que Q es



25

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que R^2 es H.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en el que R^2 es F.

5

8. El estereoisómero R de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido entre el grupo que consiste en:

10 (3'-Fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-
[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo, y
(3'-Cloro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[(2R)-2-hidroxi-2-{4-hidroxi-3-
[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo, y
15 (3'-Cloro-5-fluoro-4'-hidroxibifenil-2-il)carbamato de 1-(9-[[(2R)-2-hidroxi-2-{4-
hidroxi-3-[(metilsulfonil)amino]fenil}etil]amino}nonil)piperidin-4-ilo,
o, si es apropiado, sus sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de los
mismos.

20 10. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

25 11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende adicionalmente uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de la fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de
30 las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso como un medicamento.

13. Un compuesto de la fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de
las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del
35 mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones en las

que están implicados los receptores $\beta 2$ y M3.

14. Un compuesto de la fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo que consiste en:

- asma de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular asma que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en asma atópica, asma no atópica, asma alérgica, asma mediada por IgE bronquial tóxica, asma bronquial, asma esencial, asma verdadera, asma intrínseca causada por trastornos patofisiológicos, asma extrínseca causada por factores medioambientales, asma esencial de causa desconocida o inaparente, asma no atópica, asma bronquítica, asma enfisematosa, asma inducida por ejercicio, asma inducida por alérgenos, asma inducida por aire frío, asma ocupacional, asma infecciosa causada por infección bacteriana, fúngica, protozoaria o vírica, asma no alérgica, asma incipiente, síndrome de sibilancia del recién nacido y bronquiolitis,
- broncoconstricción crónica o aguda, bronquitis crónica, obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y enfisema,
- enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular cualquier enfermedad obstructiva o inflamatoria de las vías respiratorias que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), EPOC que incluye bronquitis crónica, enfisema pulmonar o disnea asociada o no asociada con EPOC, EPOC que se caracteriza por una obstrucción de las vías respiratorias progresiva e irreversible, síndrome de distrés respiratorio en adultos (ARDS), exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias consecuente a otra terapia de fármacos y enfermedad de las vías respiratorias que se asocia con la hipertensión pulmonar,
- bronquitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular bronquitis que es un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis araquídica, bronquitis catarral, laringotraqueobronquitis, bronquitis seca, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis productiva, estafilococos o

bronquitis por estafilococos y bronquitis vesicular,

- lesión pulmonar aguda,
 - bronquiectasia de cualquier tipo, etiología o patogenia, en particular bronquiectasia que es un miembro seleccionado entre el grupo que
- 5 consiste en bronquiectasia cilíndrica, bronquiectasia sacciforme, bronquiectasia fusiforme, bronquiectasia capilar, bronquiectasia quística, bronquiectasia seca y bronquiectasia folicular.

10 15. el uso de un compuesto de la fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones seleccionadas entre el grupo que se ha descrito en la reivindicación 14.

15 16. Un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, incluyendo tratar a dicho mamífero con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (1) como se ha descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

20 17. Combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, con otro(s) agente(s) terapéutico(s) seleccionado(s) entre:

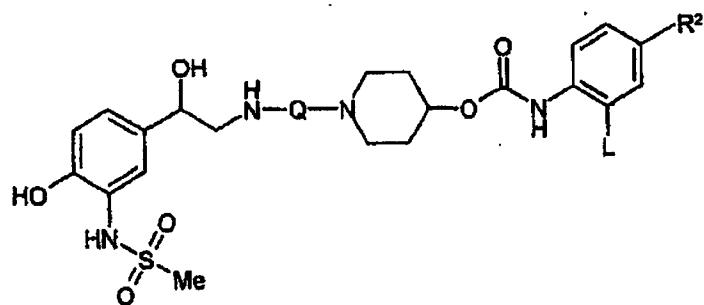
- (a) Inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP),
- 25 (b) Antagonistas de leucotrieno (LTRA), incluyendo antagonistas de LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄,
- (c) Antagonistas del receptor de histamina incluyendo antagonistas de H1 y H3,
- (d) Agentes simpatomiméticos vasoconstrictores agonistas de adrenoreceptores α_1 y α_2 para uso anticongestivo,
- 30 (e) Inhibidores de PDE, por ejemplo inhibidores de PDE3, PDE4 y PDE5,
- (f) Teofilina,
- (g) Cromoglicato sódico,
- (h) Inhibidores de COX, tanto inhibidores de COX-1 o COX-2 no selectivos como selectivos (AINE),
- 35 (i) Antagonistas de receptores de prostaglandinas e inhibidores de la síntesis de

prostaglandinas,

- (j) Glucocorticosteroides orales e inhalados,
- (k) Anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas,
- (l) Agentes contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α),
- 5 (m) Inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4,
- (n) Antagonistas del receptor de quinina B₁ y B₂,
- (o) Agentes inmunosupresores,
- (p) Inhibidores de metaloproteasas de matriz (MMP),
- (q) Antagonistas de receptores de taquiquinina NK₁, NK₂ y NK₃,
- 10 (r) Inhibidores de elastasa,
- (s) Agonistas del receptor de adenosina A_{2a},
- (t) Inhibidores de uroquinasa,
- (u) Compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo agonistas de D₂,
- 15 (v) Moduladores de la ruta NF κ B, por ejemplo inhibidores de IKK,
- (w) Moduladores de rutas de señalización de citoquinas tales como inhibidores de la MAP quinasa p38, quinasa syk o quinasa JAK,
- (x) Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos,
- (y) Agentes que mejoran las respuestas a corticosteroides inhalados,
- 20 (z) Antibióticos y agentes antivirales contra microorganismos que pueden colonizar el tracto respiratorio,
- (aa) Antagonistas de prostaglandinas tales como antagonistas de DP₁, DP₂ o CRTH₂,
- (bb) Inhibidores de HDAC,
- 25 (cc) Inhibidores de la quinasa PI3,
- (dd) inhibidores de p38,
- (ee) Antagonistas de CXCR2.

18. Un compuesto de fórmula (12)

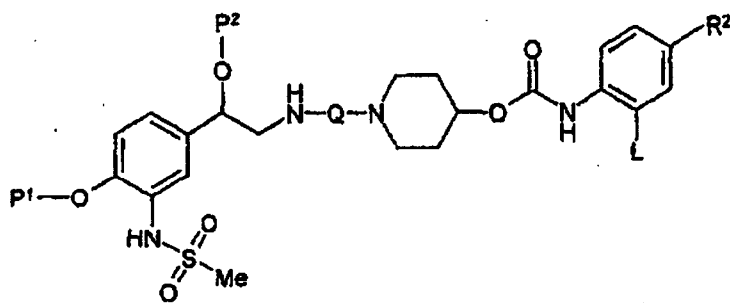
102



(12)

en la que L es un grupo saliente y en la que Q y R² son como se han definido en la reivindicación 1.

- 5 19. Un compuesto de fórmula (13)



(13)

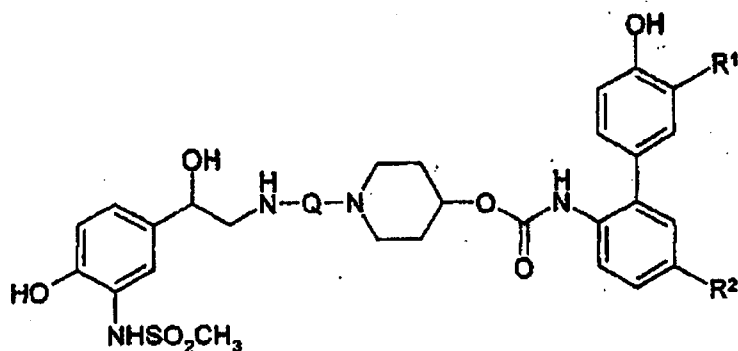
en la que Q y R² son como se han definido en la reivindicación 1, L es un grupo saliente, y P¹ y P² son grupos protectores de hidroxilo adecuados.

- 10 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en el que L es Br.

103

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula (1)



- 5 y a procesos para la preparación de, intermedios usados en la preparación de, composiciones que contienen y usos de, tales derivados. Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles en diversas enfermedades, trastornos y cuadros, en particular, enfermedades, trastornos y cuadros inflamatorios, alérgicos y respiratorios.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.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.
PCT/B2007/002896

International filing date (day/month/year)
21.09.2007

Priority date (day/month/year)
04.10.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D211/46 A61K31/435 A61P11/00 A61P11/06

Applicant
PFIZER LIMITED

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 43bis.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") except that 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 66.1bis(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 3 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:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gellins, Marc

Telephone No. +49 89 2399-8273



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No:
PCT/IB2007/002896

Box No. 1 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 filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. 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:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ 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.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. 
PCT/IB2007/002896

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. 16

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16 relate to the following subject matter which does not require an international search (*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 (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/B2007/002896

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 108

PCT/IB2007/002896

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claim 16 relates to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv) /67.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

Re Item V

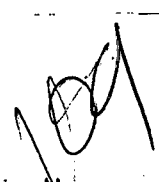
Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Relevant prior art is provided by:

D1 WO2004/074246
D2 WO2005/080324
2. Claim 16 relates to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1 (iv) /67.1 (iv) PCT.
3. The current application is novel vis-à-vis D1 on account of the sulfonamide group and vis-à-vis D2 i.a. on account of the piperidine ring.
4. The current application and the closest prior art both address the problem of providing further beta2 adrenergic agonists. Although the structural difference between the two is relatively small (replacement of -NC(O)CH₃ by -NS(O)₂CH₃) it is considered that the skilled man would not have been able to predict that this would lead to compounds with the desired qualitative activity. Since the definition of R⁶ in D2 is relatively specific it is not considered to show that a wide variety of substitution at this position was possible. An inventive step can be acknowledged for the compounds of the current application and for the novel intermediates of claims 18-20 used to make them.

Re Item VII

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No. 

PCT/IB2007/002896

Certain defects in the international application

1. It should be noted that claim 13 is defined in functional terms that are not considered to be clear. The therapeutic application is functionally defined by a mechanism of action which does not allow any practical application in the form of a defined real treatment of a pathological condition (disease). The objection could be overcome by either introducing a list of pathological conditions (diseases) cited in the application or by showing that means are available which would allow the skilled person to recognise which additional conditions would fall within the functional definition.
2. The precise scope of the compound claims 18 and 19 is unclear since structural components have been defined by functional features (i.e. "leaving group" in claim 18 and "hydroxyl protecting groups". This means that the precise scope of the claim cannot be determined without trial and error and imposing an undue burden on the skilled person. The said definitions should be replaced in the light of clear and specific support in the description (see e.g. page 6, lines 15-16 for the definition of P1 and P2).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The prior art document D1 should be cited (Rule 5.1 (a) (ii) PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

110

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/002896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/46 A61K31/435 A61P11/00 A61P11/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/074246 A (THERAVANCE INC [US]; MAMMEN MATHAI [US]; DUNHAM SARAH [US]; HUGHES ADA) 2 September 2004 (2004-09-02) page 2, line 8 - line 11; claims 1,4,9 -----	1-20
A	WO 2005/080324 A (PFIZER LTD [GB]; BROWN ALAN DANIEL [GB]; JAMES KIM [GB]; LANE CHARLOTT) 1 September 2005 (2005-09-01) cited in the application page 3, line 4 - line 6; claim 1 -----	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 January 2008

Date of mailing of the international search report

31/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2007/002896

Box No. 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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 16 is 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/002896

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004074246 A	02-09-2004	AU 2004213411 A1	02-09-2004
		BR PI0407508 A	14-02-2006
		CA 2515777 A1	02-09-2004
		EP 1594860 A2	16-11-2005
		EP 1592685 A1	09-11-2005
		EP 1615889 A2	18-01-2006
		IS 7964 A	28-07-2005
		JP 2006517971 T	03-08-2006
		JP 2006518739 T	17-08-2006
		JP 2006517978 T	03-08-2006
		JP 2007119496 A	17-05-2007
		KR 20050102114 A	25-10-2005
		MX PA05008528 A	20-10-2005
		WO 2004074276 A1	02-09-2004
		WO 2004074812 A2	02-09-2004
WO 2005080324 A	01-09-2005	AR 047510 A1	25-01-2006
		AT 369333 T	15-08-2007
		AU 2005214154 A1	01-09-2005
		BR PI0507041 A	12-06-2007
		CA 2553293 A1	01-09-2005
		DE 602005001929 T2	06-12-2007
		DK 1708992 T3	05-11-2007
		JP 2007518790 T	12-07-2007
		KR 20060127073 A	11-12-2006
		NL 1028086 C2	09-05-2006
		NL 1028086 A1	25-07-2005
		TW 273099 B	11-02-2007
		UY 28724 A1	31-08-2005



REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha_



No. 09-034044- -00000-0000

Fecha: 2009-04-02 11:36:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 113

rrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

114

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

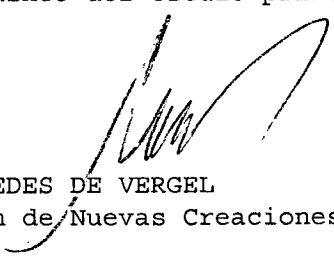
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	9 34044
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/002896
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha_____
adpall